

ANA CAROLINE CAVALCANTI DELA BIANCA

**PREVALÊNCIA, GRAVIDADE, FATORES DE RISCO E
SEGUIMENTO DA SIBILÂNCIA EM LACTENTES DA REGIÃO
CENTRO-SUL DE SÃO PAULO, SP - ESTUDO INTERNACIONAL
DE SIBILÂNCIA EM LACTENTES (EISL)**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

**São Paulo
2010**

ANA CAROLINE CAVALCANTI DELA BIANCA

**PREVALÊNCIA, GRAVIDADE, FATORES DE RISCO E
SEGUIMENTO DA SIBILÂNCIA EM LACTENTES DA REGIÃO
CENTRO-SUL DE SÃO PAULO, SP - ESTUDO INTERNACIONAL
DE SIBILÂNCIA EM LACTENTES (EISL)**

Tese apresentada à Universidade Federal de São
Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção
do Título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Dirceu Solé
Co-orientador: Prof. Dr. Gustavo Falbo Wandalsen
Especialidade: Alergia e Imunologia Clínica

**São Paulo
2010**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof. Dr. Mauro Batista de Moraes

Coordenadora do Curso de Pós-graduação: Profa. Dra. Olga Maria Silvério Amâncio

ANA CAROLINE CAVALCANTI DELA BIANCA

**PREVALÊNCIA, GRAVIDADE, FATORES DE RISCO E
SEGUIMENTO DA SIBILÂNCIA EM LACTENTES DA REGIÃO
CENTRO-SUL DE SÃO PAULO, SP - ESTUDO INTERNACIONAL
DE SIBILÂNCIA EM LACTENTES (EISL)**

BANCA EXAMINADORA

Presidente: Prof. Dr. Dirceu Solé

Profa. Dra. Márcia Carvalho Mallozi

Profa. Dra. Neusa Falbo Wandalsen

Prof. Dr. Antônio Carlos Pastorino

Prof. Dr. Pedro Francisco Giavina-Bianchi Júnior

SUPLENTE DA BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Inês Cristina Camelo Nunes

Prof. Dr. Clóvis Eduardo Santos Galvão

Dedico esta tese
Ao meu pai Ângelo, exemplo de inteligência e bondade,
À minha mãe Teresa, modelo de doçura e fortaleza,
Ao meu querido Moacir, pelo amor, incentivo e paciência.

Agradecimentos especiais

Ao Professor Dr. Dirceu Solé,
extraordinário mestre e grande exemplo
de dedicação à Medicina, muito obrigada
pela atenção, confiança e amizade durante todo o trabalho.

Ao Professor Dr. Gustavo Falbo Wandalsen,
pela imensa colaboração nesta tese e, principalmente,
pela amizade, generosidade e pelo apoio de sempre, muito obrigada.

Agradecimentos

A Deus, Criador da vida, sem O qual seria impossível trilhar qualquer caminho com sabedoria, humildade e êxito.

A todas as crianças e seus pais ou responsáveis, que contribuíram para a realização deste estudo com boa vontade e paciência, e para quem dedico minha busca por conhecimento científico.

Ao Prof. Dr. Javier Mallol, pela oportunidade de fazer parte deste estudo no Brasil.

Às doutoras Aline Turci de Toledo, Daniela Menezes, Daniele Cezarin, Fabíola Peres, Karen Miyagi, Lucila Camargo e Mariana Campanha, que colaboraram enormemente para a realização deste trabalho, minha eterna gratidão e amizade.

Aos alunos da graduação da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, pela participação fundamental na aplicação dos questionários, muito obrigada.

Aos diretores e funcionários das Unidades Básicas de Saúde participantes do estudo, por terem facilitado nossa atuação durante a aplicação dos questionários.

Ao Prof. Dr. Claudio Arnaldo Len, Chefe da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia Pediátrica.

Ao Prof. Dr. Mauro Batista de Moraes, Chefe do Departamento de Pediatria.

À Profa. Dra. Olga Maria Silvério Amâncio, Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Pediatria.

Ao Prof. Dr. Walter Manna Albertoni, Magnífico Reitor da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Ao Prof. Dr. Charles Kirov Naspitz, pelo exemplo de brilhantismo e excelência em pesquisa e ensino da Alergologia e Imunologia.

Às amigas e companheiras de Pós-Graduação, Aline Mendes, Carolina Aranda, Carolina Lopes, Daniele Harari, Fernanda Lanza e Renata Cocco, que dividiram as angústias e preocupações nesta jornada, pelo apoio e companheirismo.

A Eliana Bazzi, Elaine Damasceno e Eduardo pela atenção e apoio constantes.

Aos meus queridos irmãos Ana Teresa & Alexandre, Ângelo Segundo & Manuella, as pessoas mais íntegras e inteligentes que conheço, pelo apoio e amor que me dedicam sempre.

Às amigas-irmãs Adriana Antunes, Ana Lúcia Marinho, Graziella de Souza, Liana Tôrres, Renata Mendes e Suzy Amorim, pelo apoio, confiança, amizade e, sobretudo, por serem anjos em minha vida.

A todos os meus amigos e familiares, por me incentivarem e acreditarem em mim, muitíssimo obrigado.

*"Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa,
nunca tem medo e nunca se arrepende."*

Leonardo da Vinci

Sumário

Folha de rosto.....	ii
Folha de identificação.....	iii
Dedicatória.....	iv
Agradecimentos.....	v
Lista de abreviaturas	xii
Resumo.....	xiii
1 FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA.....	1
1.1 Sibilância e asma em lactentes.....	1
1.2 Epidemiologia da sibilância no mundo.....	4
1.3 Uso de questionários em epidemiologia.....	5
1.4 Estudos epidemiológicos multicêntricos sobre sibilância e asma.....	6
1.5 Estudo Internacional de Sibilâncias em Lactentes (EISL) – fases 1 e 2.....	7
1.6 Fatores de risco associados à sibilância.....	9
1.6.1 Fatores genéticos.....	10
1.6.1.1 Gênero masculino.....	10
1.6.1.2 Etnia.....	11
1.6.1.3 Susceptibilidade imunológica.....	11
1.6.1.4 Função pulmonar.....	12
1.6.1.5 Antecedentes familiares e pessoais de atopia.....	12
1.6.2 Fatores ambientais.....	14
1.6.2.1 Infecções de vias aéreas.....	14
1.6.2.2 Alimentação no primeiro ano de vida.....	15
1.6.2.3 Tabagismo passivo e poluição do ar.....	17
1.6.2.4 Exposição aos alérgenos de animais e fungos.....	18
1.6.2.5 Número de irmãos, frequência em creches e condições socioeconômicas.....	19
2 OBJETIVOS.....	20
3 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	21
3.1 Locais das entrevistas.....	21
3.2 Lactentes.....	22
3.3 Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes - Fase 1.....	22
3.3.1 Questionário escrito EISL fase 1 (QE-EISL fase 1).....	22
3.3.2 Aplicação do questionário.....	23
3.4 Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes - Fase 2.....	23
3.4.1 Questionário escrito EISL fase 2 (QE-EISL fase 2).....	23
3.4.2 Aplicação do questionário.....	24
3.5 Análise dos dados.....	24
3.6 Método estatístico.....	25
3.7 Comissões de ética em pesquisa.....	26

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
5 ARTIGO 1.....	38
Resumo.....	39
Abstract.....	40
Introdução.....	41
Casuística e método.....	42
Resultados.....	44
Discussão.....	45
Referências bibliográficas.....	51
Tabelas e gráficos.....	54
6 ARTIGO 2.....	58
Resumo.....	59
Abstract.....	60
Introdução.....	61
Casuística e método.....	62
Resultados.....	63
Discussão.....	65
Referências bibliográficas.....	71
Tabelas.....	79
7 ARTIGO 3.....	82
Resumo.....	83
Abstract.....	84
Introdução.....	85
Casuística e método.....	86
Resultados.....	87
Discussão.....	88
Referências bibliográficas.....	93
Figura e tabelas	97
8 Considerações finais.....	101
9 ANEXOS.....	103
9.1 Anexo 1 - Locais de Aplicação do Questionário Escrito EISL – fase 1.....	103
9.2 Anexo 2 - Questionário Escrito EISL – fase 1.....	108
9.3 Anexo 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	113
9.4 Anexo 4 – Questionário Escrito EISL – fase 2.....	114
9.5 Anexo 5 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp – EPM.....	115
9.6 Anexo 6 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Município de São Paulo.....	116
9.7 Anexo 7 - Emenda do Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP.....	117
Apêndice - Mapa de Localização da Região Centro-sul de São Paulo.....	118
Bibliografia consultada.....	119

Lista de Abreviaturas

CET	Companhia de Engenharia de Tráfego
DA	Dermatite atópica
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
EISL	Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes
EPM	Escola Paulista de Medicina
EUA	Estados Unidos da América
IC	Intervalo de Confiança
IgE	Imunoglobulina E
IL-8	Interleucina 8
IL-13	Interleucina 13
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IVAS	Infecções de Vias Aéreas Superiores
p	nível de significância
PEAK	Prevention on Early Asthma in Kids
QC	Questionário central
QE	Questionário escrito
OR	<i>Odds Ratio</i> - Razão de chance
RA	Rinite Alérgica
SUS	Sistema Único de Saúde
TAS	Tasmanian Asthma Study
UBS	Unidade Básica de Saúde
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VSR	Vírus Sincicial Respiratório

Resumo

Objetivos: a) Descrever a prevalência e a gravidade de sibilância durante o primeiro ano de vida em lactentes que vivem na região centro-sul da cidade de São Paulo, utilizando o protocolo do Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes (EISL) - fase 1; b) Identificar os fatores associados à sibilância no primeiro ano de vida nesta população, empregando o protocolo EISL - fase 1; c) Verificar a persistência e os fatores associados à sibilância na idade pré-escolar das crianças que participaram do EISL - fase 1, utilizando o protocolo EISL - fase 2. **Métodos:** Pais de lactentes com idade entre 12 e 15 meses de vida que procuraram unidades básicas de saúde da região centro-sul de São Paulo, para imunização ou procedimentos de rotina, entre março de 2005 e agosto de 2006, responderam o questionário escrito do EISL - fase 1. Após 30 meses, em média, por contato telefônico, foi realizada nova entrevista com os pais para avaliar a presença ou não de sibilância nas crianças nos últimos 12 meses e os fatores a ela associados. **Resultados:** Na primeira fase, 1014 responderam corretamente o questionário. Quatrocentos e sessenta e sete (46%) lactentes apresentaram pelo menos um episódio de sibilância no primeiro ano de vida, sendo o primeiro episódio, em média, aos $5,0 \pm 3,0$ meses. Duzentos e setenta (26,6%) lactentes tiveram três ou mais episódios (sibilância recorrente), e entre estes, o uso de broncodilatador inalatório, de corticosteroide inalatório, presença de sintomas noturnos, necessidade de consultas de emergência, percepção dos pais de dificuldade para respirar, antecedente de pneumonia e internação por sibilância foram significativamente mais frequentes. Cem lactentes (9,9%) apresentaram seis ou mais episódios de sibilância, com a primeira crise em média, aos 3 meses de vida. Apenas 35 lactentes sibilantes (7,5%) já haviam recebido diagnóstico médico de asma, que foi associado ao uso de corticosteroide inalatório, falta de ar durante a crise e seis ou mais episódios de sibilância. No entanto, menos de 40% dos asmáticos usaram medicação específica para controle da asma e apenas 21% dos lactentes com seis ou mais episódios de sibilância receberam estes medicamentos. Os fatores significativamente associados à sibilância recorrente foram: presença de gato no domicílio, consumo diário de alimentos

industrializados, antecedentes pessoais de pneumonia, mais de cinco episódios de infecções de vias aéreas superiores (IVAS) e primeira IVAS com menos de seis meses de vida. Na segunda fase do estudo, pais de 78 pré-escolares sibilantes e 92 pré-escolares sem história de sibilância no primeiro ano de vida foram entrevistados. A média da idade foi de $43 \pm 5,0$ meses e 86 eram meninos (50,6%). Dentre as 61 crianças com sibilância nos últimos 12 meses, 40 (65,6%) apresentaram sibilância desde a primeira fase do estudo (sibilância persistente), com maior necessidade de antibióticos, frequência de IVAS e consumo de alimentos industrializados quando comparadas com as crianças com sibilância apenas no primeiro ano de vida. Trinta e seis crianças (59,0%) manifestaram sibilância recorrente no último ano, com maior necessidade de consultas em serviços de emergência, maior frequência de infecções respiratórias e uso de corticosteroide oral. Apesar desta elevada morbidade, apenas cinco (13,9%) destas crianças havia recebido diagnóstico de asma e somente quatro (11,1%) já havia feito uso de corticosteroide inalatório como tratamento específico para sibilância. Apenas 5% dos não sibilantes no primeiro ano de vida desenvolveram sibilância recorrente na idade pré-escolar e somente 4,3% receberam o diagnóstico médico de asma atual. Não observamos associação entre uso de paracetamol no primeiro ano de vida e persistência ou recorrência da sibilância. **Conclusões:** A prevalência da sibilância no primeiro ano de vida observada entre lactentes da região centro-sul da cidade de São Paulo foi de 46,0%. Mais de 25% dos lactentes manifestaram quadros recorrentes associados a sinais de gravidade e comorbidades. A persistência da sibilância iniciada no primeiro ano de vida entre os pré-escolares deste centro também é elevada, e apresenta importante morbidade e associação com infecções respiratórias. Apesar disso, encontramos poucas crianças com diagnóstico de asma e em vigência do tratamento específico para esta doença nas duas fases do estudo. Estes dados indicam a importância da sibilância na infância e podem colaborar na implantação de políticas públicas de saúde para o diagnóstico e tratamento adequado desta condição, bem como servir de parâmetros para trabalhos futuros sobre sibilância e asma nos primeiros anos de vida.

Dela Bianca, Ana Caroline Cavalcanti

Prevalência, gravidade, fatores de risco e seguimento da sibilância em lactentes da região centro-sul de São Paulo, SP - Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes (EISL) / Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca -- São Paulo, 2010.

xiv, 119 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Pediatria e Ciências aplicadas à Pediatria.

Prevalence, severity, risk factors and follow up of wheezing in São Paulo's infants - International study of wheezing in infants.

1. Lactente. 2. Sibilos. 3. Questionário escrito. 4. Estudos de prevalência. 5. Fatores de risco.

1 Fundamentação Científica

A sibilância é um sintoma respiratório resultante de diversas doenças pulmonares ou não. O impacto que esta condição exerce sobre a qualidade de vida e sobre o uso de recursos médicos e hospitalares, bem como sua frequência elevada em todo o mundo, apontam para a necessidade de conhecermos melhor a epidemiologia da sibilância em lactentes em nosso meio.

1.1 Sibilância e asma em lactentes

A caracterização da sibilância nos primeiros anos de vida é bastante heterogênea, dependendo da frequência dos episódios, da gravidade, da idade de início e dos fatores associados, como infecções virais e atopia. Provavelmente, esta variedade de fatores contribui para a inexistência de um consenso na literatura médica para descrever a sibilância na infância. Apesar da diversidade de critérios, geralmente se aceita que, após três ou mais episódios de sibilância na infância, podemos afirmar que o lactente apresenta sibilância recorrente (Finder, 1999). Várias podem ser as causas de sibilância na infância e, embora a asma seja a mais comum, deve ser sempre diagnóstico de exclusão (Krawiec et al, 2001).

No estudo de coorte de nascidos vivos em Tucson, Arizona, Martinez *et al* observaram que aproximadamente 50% dos lactentes, acompanhados do nascimento até os primeiros seis anos de vida, manifestaram quadro de sibilância em algum momento da vida. Em cerca de dois terços deles, o início dos sintomas ocorreu já no primeiro ano de vida. Destes, a metade persistiu com sibilância apenas durante os primeiros três anos (sibilantes transitórios) e a outra metade persistiu até os seis anos de vida (sibilantes persistentes). Além desses fenótipos, o terço restante iniciou seus sintomas após o terceiro ano de vida constituindo o grupo dos sibilantes tardios (Martinez et al, 1995).

Devido à maioria dos asmáticos apresentarem sintomas durante os primeiros anos de vida, identificar lactentes com alto risco para desenvolver esta doença é questão muito importante e desafiadora. Utilizando dados do *Tucson Children's Respiratory Study*, Castro Rodriguez *et al* desenvolveram um índice preditivo para asma utilizando parâmetros clínicos e laboratoriais. A presença de sibilância frequente durante os três primeiros anos de vida associada a um fator de risco maior (história parental de asma ou eczema) ou dois de três fatores de risco menores (eosinofilia, sibilância na ausência de infecções de vias aéreas superiores e rinite alérgica) predispõe ao risco de ter asma. Entre as crianças com índice positivo, 76% tiveram sintomas de asma entre 6 e 13 anos de vida e 95% dos com índice negativo nunca tiveram sintomas de asma nesta faixa etária (Castro-Rodriguez *et al*, 2000).

Recentemente, as Academias Europeia e Americana de Asma, Alergia e Imunologia publicaram consenso sobre sibilância em lactentes, que descreve quatro padrões distintos de sibilância durante a infância, assim como sua evolução (Bacharier *et al*, 2008). São eles: sibilância transitória (sibilos durante os três primeiros anos de vida e não mais após essa idade); sibilância não atópica (sibilância desencadeada principalmente por vírus que tende a desaparecer com o avançar da idade); asma persistente (sibilância associada a manifestações clínicas de atopia; eosinofilia e/ou níveis séricos elevados de imunoglobulina E total ou sensibilização comprovada a alimentos e/ou aeroalérgenos ou ter pai e/ou mãe com asma) e sibilância intermitente grave (episódios pouco frequentes de sibilância aguda associados a poucos sintomas fora dos quadros agudos, e com a presença de características de atopia) (Bacharier *et al*, 2008).

Apesar dos estudos apontarem para o desaparecimento da sibilância na maioria dos lactentes (Taussig *et al*, 2003; Korppi *et al*, 2004; Morgan *et al*, 2005), grande parte persiste com sintomas, e é importante observar que o surgimento da sibilância ocorre, principalmente, no primeiro ano de vida. Além disso, determinadas características pessoais dos lactentes com sibilância e a presença de determinados fatores de risco, já nesta idade, podem apontar aqueles indivíduos que provavelmente são asmáticos (Martinez *et al*, 1995). Estes

merecem especial atenção para receber tratamento adequado e seguimento médico desde o início dos sintomas.

O diagnóstico precoce, e consequente tratamento da asma na infância, têm implicações diretas sobre a morbimortalidade (Devulapalli et al, 2008), função pulmonar (Illi et al, 2006) e incidência de comorbidades, como infecções respiratórias (Castro-Rodriguez et al, 2008). Já foi bem estabelecido por consensos atuais sobre asma na infância, que o tratamento do período entre as crises, com corticosteroide inalatório ou antileucotrienos, oferece controle adequado dos sintomas desta doença (Bacharier et al, 2008; Castillo Laita et al, 2008).

A exposição precoce e persistente aos agentes inalatórios do ambiente parece determinar o fenótipo de sibilância relacionada comumente a infecções respiratórias virais, que geralmente se associa a complicações, como a pneumonia. Esta condição, que se apresenta como o tipo predominante de sibilância em lactentes na América Latina, não é benigna como se considera tradicionalmente. Responsável por grande número de consultas médicas e uso dos recursos de saúde, contribui fortemente para a alta morbimortalidade por complicações respiratórias, em lactentes procedentes, em sua maioria, de populações pobres (Margolis et al, 1992; Klinnert et al, 2003; Wardlaw, 2006). Segundo o Ministério da Saúde, em 2006, 34,5% das internações hospitalares dos menores de um ano de vida, em todo o Brasil, ocorreram por doenças do aparelho respiratório, não havendo diferença deste percentual (34,9%) na cidade de São Paulo (Ministério da Saúde, 2006). No mesmo ano, houve 1821 óbitos entre menores de um ano de vida como consequência destas doenças (Ministério da Saúde, 2006).

A associação frequente entre sibilância e pneumonia em lactentes é bem conhecida pelos médicos (Pereira & Escuder, 1997). Apesar da alta taxa de mortalidade no primeiro ano de vida por infecções respiratórias no Brasil, e em outros países em desenvolvimento (Wardlaw, 2006), não se sabe qual é a taxa de prevalência e quais são os fatores de risco para sibilância nessa faixa etária.

Outro aspecto relevante deste sintoma é o impacto negativo que ele exerce sobre a qualidade de vida dos lactentes e seus pais, levando à perda de dias de trabalho e interferindo no sono e no apetite das crianças (Mohangoo AD, 2005). Esta influência da sibilância na qualidade de vida está diretamente relacionada à idade, presença de comorbidades, situação socioeconômica da família e à gravidade dos sintomas (Oostenbrink et al, 2006).

1.2 Epidemiologia da sibilância no mundo

No Brasil, estudo transversal realizado em São Paulo (SP) encontrou prevalência de sibilância recente (um ou mais episódios nos últimos 12 meses) de 11% entre crianças de 6 a 11 meses e de 14,3% entre as de 12 a 23 meses de vida (Benicio et al, 2004). Nesta mesma cidade, coorte de crianças com risco elevado para desenvolver asma documentou que, ao fim de 30 meses de acompanhamento, 52% dessas crianças apresentavam quadro de sibilância recorrente (Rullo et al, 2008). Muiño *et al* acompanharam coorte de recém-nascidos vivos até 12 anos de idade em Pelotas (RS) e observaram prevalência de sibilância transitória (chiado até 4 anos e ausência de chiado aos 10-12 anos) de 43,9%, sibilância persistente (chiado em todos os acompanhamentos) de 6,4% e sibilância de início tardio (chiado aos 10-12 anos) de 3,3% (Muiño et al, 2008).

A prevalência da sibilância recorrente em lactentes é difícil de ser estabelecida, e os estudos que tentaram avaliá-la em crianças menores de um ano mostram índices distintos, que oscilam entre 10% e 43% (Gold et al, 1999; Haby et al, 2001; Copenhaver et al, 2004; Guerra et al, 2004; Mallol et al, 2005). A variação observada entre os estudos pode estar relacionada à falta de padronização dos métodos empregados na identificação dos lactentes, ao tipo de estudo realizado, à definição de sibilância e ao limite da faixa etária estudada.

Poucos estudos isolados em países em desenvolvimento avaliaram a prevalência e os fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida. Também pouco se sabe se à semelhança da asma, a prevalência de sibilância recorrente em lactentes está aumentando no mundo (Kuehni et al, 2001; Asher et al, 2006).

Para realizar a comparação mundial da prevalência da sibilância em lactentes, faz-se necessário realizar estudo com instrumento padronizado e validado em todos os países que dele participarem.

1.3 Uso de questionários em epidemiologia

Questionários são instrumentos frequentemente utilizados em estudos epidemiológicos sobre asma e sibilância, por serem mais econômicos quando comparados à pesquisa das doenças pela avaliação médica. A comparação entre o autorrelato de asma com o diagnóstico médico mostrou que os questionários *Tasmanian Asthma Study* (TAS) (Jenkins et al, 1994) e *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) (Asher et al, 1995) foram instrumentos válidos para mensurar a prevalência desta doença em adultos e crianças em estudos epidemiológicos (Jenkins et al, 1996).

Devido à natureza variável da sibilância, existem algumas dificuldades em conseguir validar os questionários sobre este sintoma. Vários estudos relataram que os pais geralmente confundem sibilos com outros sons respiratórios, o que pode levar a sub ou superestimação da verdadeira prevalência da sibilância e talvez determinar o uso desnecessário de medicações (Cane & McKenzie, 2001; Elphick et al, 2001). No entanto, outros estudos, baseados em questionários escritos, mostram que os pais são capazes de lembrar o uso de medicações e doenças como a asma, além de apresentarem percepção de sintomas dos seus filhos com boa acurácia (Pless & Pless, 1995; Guyatt et al, 1997; Wogelius et al, 2005).

Recentemente, ao avaliarem diferentes critérios para o diagnóstico de asma em crianças e adolescentes, Wandalsen *et al* demonstraram que o uso do escore global de avaliação do questionário escrito do ISAAC e o questionamento sobre sibilos nos últimos 12 meses foram mais fidedignos quando comparados com o questionamento sobre o diagnóstico médico de asma ou bronquite (Wandalsen et al, 2009). Este trabalho demonstrou que, mesmo em um instrumento único, pode

haver diferença entre resultados, na dependência dos critérios utilizados para identificação da sibilância.

1.4 Estudos epidemiológicos multicêntricos sobre sibilância e asma

O *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) e o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) foram os primeiros estudos multicêntricos criados para formular hipóteses sobre as causas do aumento da prevalência da asma e da sibilância em variadas faixas etárias no mundo.

O primeiro foi desenhado para comparar a prevalência da asma em adultos de 20 a 44 anos em vários centros da Europa e do mundo (Biino et al, 2000). Indivíduos de 22 países participantes preencheram um questionário autoaplicável, padronizado, e a prevalência de sibilância documentada variou de 4,1% a 32,0% (mediana = 20,7%). A associação entre sensibilização a alérgenos específicos e a responsividade brônquica foi mais forte para alérgenos intradomiciliares (ácaros e gato). A avaliação da prática terapêutica confirmou que o tratamento da asma varia muito entre países, sendo a doença frequentemente não tratada (Janson et al, 2001).

O ISAAC foi desenvolvido com o intuito de descrever a prevalência e gravidade de asma, rinite e eczema em crianças vivendo em centros diferentes, e possibilitar comparações entre países e centros dos mesmos países. Na primeira fase desse estudo, houve participação de adolescentes de 13-14 anos em 155 centros (56 países) e crianças de 6-7 anos em 91 centros (38 países), a prevalência de sibilância nos últimos 12 meses variou de 2,1% a 32,2% no grupo mais velho, e de 4,1% a 32,1% no grupo mais novo. Tais percentuais foram particularmente maiores em países de língua inglesa e na América Latina (Asher & Weiland, 1998).

Entre os dezessete centros de nove países participantes do ISAAC na América Latina, a prevalência de asma alguma vez variou de 5,5% a 28,0% e de chiado nos últimos 12 meses de 6,6% a 27% no grupo de adolescentes. Em

crianças de 6-7 anos, a prevalência de asma alguma vez variou de 4,1% a 26,9% e a de sibilos nos últimos 12 meses de 8,6% a 32,1%. No Brasil, a prevalência média de sibilos no último ano foi 20,9% na faixa de 6 a 7 anos (Solé et al, 2001). Esse estudo indica que existe alta prevalência da asma e de sintomas a ela relacionados na América Latina, assim como descrito em regiões industrializadas ou desenvolvidas do mundo. As principais diferenças entre populações observadas nesse estudo podem estar relacionadas aos fatores ambientais específicos de cada centro estudado (Mallol et al, 2000).

A comparação dos resultados do ECRHS e do ISAAC foi realizada em dezessete países onde os dois protocolos foram realizados e encontrou-se forte correlação entre os dados de prevalência de sibilância e asma. Esses achados reforçam a validade desses dois estudos, e revelam o padrão global da prevalência da asma da infância à idade adulta (Pearce et al, 2000).

No entanto, apesar dos excelentes resultados do ISAAC, não é possível extrapolar esses dados para os lactentes, devido à dificuldade em diferenciar asma de outras doenças que se manifestam como sibilância nesta faixa etária. Havia a necessidade de se disponibilizar instrumento capaz de avaliar a prevalência e os fatores de risco da sibilância, principalmente a sibilância recorrente nos primeiros anos de vida. Entre os sibilantes recorrentes, é provável que encontremos lactentes com características clínicas e pessoais que facilitem o diagnóstico da asma.

1.5 Estudo Internacional de Sibilâncias em Lactentes (EISL) – fases 1 e 2

Não há dados publicados sobre estudos multicêntricos que utilizaram o mesmo método e que avaliaram a prevalência de lactentes com sibilância recorrente (três ou mais episódios de sibilância) no primeiro ano de vida, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, inclusive o Brasil. Estudos isolados sugerem que a prevalência de sibilância recorrente seria maior e mais grave em países em desenvolvimento do que em desenvolvidos (Mallol, 2000; Mallol et al, 2005). A elaboração de protocolos bem padronizados e aplicáveis aos pais dos

lactentes poderá selecionar pacientes com sibilância recorrente, seus fatores de risco e possivelmente identificar os com asma. Além disso, permitirá o estudo comparativo sobre prevalência de sibilância nesta faixa etária em diversos centros.

Com o objetivo de estudar o impacto da sibilância recorrente no primeiro ano de vida e determinar a prevalência e os fatores de risco a ela associados, nasceu o *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactentes* (EISL). O EISL foi idealizado como estudo multicêntrico internacional do qual participam países da América Latina (Brasil, Chile, Colômbia, Venezuela e México), Holanda e Espanha na sua primeira fase. No Brasil, oito centros participam deste estudo, sendo um deles a região centro-sul da cidade de São Paulo.

A fase 1 do protocolo EISL teve como instrumento de aplicação um questionário escrito padronizado e constituído por 45 perguntas sobre características demográficas, sibilância e sintomas respiratórios, consumo de medicações, diagnósticos médicos, e possíveis fatores de risco, a ser respondido pelos pais e/ou responsáveis dos lactentes (Mallol J, 2006) (anexo 1). Este questionário central (QC) foi elaborado com a ajuda de colaboradores de diferentes centros e países e se baseia, em parte, nos questionários escritos do ISAAC, em estudos sobre lactentes que sofrem de sibilância recorrente e também em pesquisas internacionais sobre lactentes. Procurou-se assim, assegurar que neste estudo se obtenha informações comparáveis sobre a epidemiologia da doença e seu diagnóstico. O QC será um instrumento utilizado para comparações internacionais do EISL. Este tipo de estudo foi bem sucedido com crianças, adolescentes (ISAAC) e adultos (ECRHS) e é provável que o mesmo aconteça com o EISL.

O questionário escrito (QE) do EISL – fase 1 foi traduzido para a língua portuguesa e mostrou-se válido para a obtenção de dados confiáveis sobre sibilância em lactentes de 12 a 15 meses (Chong Neto et al, 2007). A validação construtiva, reprodutibilidade e avaliação da consistência interna das questões sobre sibilância do QE EISL – fase 1, com pais de lactentes entre 12 e 36 meses de vida, identificaram que eles são capazes de distinguir corretamente a presença

de sibilância ou não em seus filhos, numa proporção estatisticamente aceitável (Dela Bianca et al, 2009).

A segunda fase do EISL foi idealizada para verificar a persistência e o surgimento da sibilância e seus aspectos relacionados na idade pré-escolar, entre as crianças que participaram do Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes - fase 1. O questionário escrito (QE) do EISL - fase 2, análogo ao da fase 1, é composto por 29 questões sobre sibilância e sintomas respiratórios, diagnósticos médicos, possíveis fatores de risco e consumo de medicações, incluindo uso de antibióticos e de paracetamol, estes últimos ausentes na fase 1. Aplicado por entrevista telefônica e respondido por pais ou responsáveis dos lactentes que participaram do EISL - fase 1, suas perguntas referem-se aos últimos 12 meses de vida da criança (anexo 2).

1.6 Fatores de risco associados à sibilância

Estudos em todo o mundo apontam a interação entre fatores genéticos e ambientais para o desenvolvimento da sibilância na infância e muito se tem investigado sobre esta relação (Korppi et al, 2004; Goksor et al, 2006; Piippo-Savolainen et al, 2007; Stern et al, 2008; Goksor et al, 2008). No entanto, os mecanismos que a envolvem ainda não estão bem esclarecidos.

Entre os fatores genéticos, estudos prospectivos apontam, principalmente, o gênero masculino (Martinez et al, 1995; Klinnert, 2001), os antecedentes pessoais (Martinez et al, 1995; Matricardi et al, 2008) e familiares de atopia (Castro-Rodriguez et al, 2000; Matricardi et al, 2008), a etnia (Panico et al, 2007), a sensibilização precoce a alérgenos (Guilbert et al, 2004; Illi et al, 2006), a função pulmonar reduzida ao nascimento (Morgan et al, 2005; Haland et al, 2009) e alterações no sistema imunológico (Uzuner et al, 2008; Tadaki et al, 2009). Entre os fatores ambientais, destacam-se o tabagismo passivo (Kurukulaaratchy et al, 2004; Lannero et al, 2006) e as infecções respiratórias por vírus (Camara et al, 2004; Lazzaro et al, 2007), além do contato com animais de estimação (Lindfors et

al, 1999; Salam et al, 2004), dos fatores psicossociais (Klinnert et al., 2003) e socioeconômicos da família (Mallol, 2000; Klinnert et al, 2003). Dependendo da interação entre estes inúmeros fatores, podemos observar diversos fenótipos de sibilância em lactentes (Martinez et al, 1995; Bacharier et al, 2008).

1.6.1 Fatores genéticos

1.6.1.1 Gênero masculino

A maior prevalência de sibilância e asma na infância entre os meninos já foi observada por diversos autores (Asher & Weiland, 1998; Kurukulaaratchy et al, 2006), e ela pode ser justificada pelo menor tamanho das vias aéreas dos meninos em relação ao tamanho dos pulmões, na infância (Tepper et al, 1986) e pelos fluxos expiratórios forçados dos meninos, em média, 20% menores do que meninas durante o primeiro ano de vida, quando estes parâmetros são corrigidos pela estatura (Hoo et al, 2002).

1.6.1.2 Etnia

Em países desenvolvidos, as maiores prevalências e morbidades de sibilância e asma ocorrem entre crianças negras, particularmente as que moram em grandes centros urbanos e possuem baixo nível socioeconômico. (Gergen et al, 1988; Gergen & Weiss, 1990; Schwartz et al, 1990; Panico et al, 2007). Portanto, é necessário inserir a saúde da criança dentro do contexto sociocultural e econômico de cada grupo étnico, e reconhecer que potenciais explicações para diferenças observadas não necessariamente se refiram à etnia. Contribui como fator limitante para a avaliação da influência da raça no desenvolvimento da sibilância, a dificuldade em identificar, com precisão, a que grupo étnico pertencem os indivíduos nascidos em países com índices elevados de miscigenação, como o Brasil.

1.6.1.3 Susceptibilidade imunológica

No primeiro ano de vida, determinadas funções do sistema imunológico ainda estão imaturas, como apresentação de antígenos, funções das células T e produção de anticorpos (Martinez, 1999). Todos esses elementos são influenciados pelo potencial genético do indivíduo, bem como por sua interação com fatores ambientais e fatores relacionados ao desenvolvimento da criança. Portanto, é provável que a susceptibilidade imunológica para a sibilância e para a asma seja estabelecida muito precocemente durante a vida pós-natal. Stern *et al* (2007) identificaram que a produção de Interferon gama aos 9 meses de vida estava inversamente relacionada à sibilância transitória (até 6 anos de vida), e à sibilância persistente (antes e depois dos 6 anos de vida) mas não à sibilância de início tardio (início após 6 anos de vida). Estudos recentes sugerem que níveis elevados de interleucina (IL) 8 no sangue do cordão umbilical ao nascimento estão relacionados à presença de sibilância no primeiro ano de vida (Tadaki et al, 2009) e níveis elevados de IL-13 em vigência de bronquiolite aguda estão relacionados ao número de episódios subsequentes de sibilância na infância (Uzun et al, 2008). Estes resultados sugerem que características do sistema imunológico presentes durante o primeiro ano de vida podem antecipar a probabilidade do desenvolvimento dos episódios de obstrução de vias aéreas, caracterizados pela sibilância.

1.6.1.4 Função pulmonar

O acompanhamento de lactentes sibilantes na infância aponta para melhora da função pulmonar e, conseqüentemente, melhora da sibilância na idade escolar. No entanto, o seguimento até a idade adulta revelou que a reincidência da sibilância é comum no adulto jovem que apresentou sibilância quando lactente (Taussig et al, 2003; Korppi et al, 2004; Morgan et al, 2005), e que há maior risco para surgimento da asma e diminuição da função pulmonar, independente do desenvolvimento de atopia, em adultos jovens que foram hospitalizados por

sibilância antes dos 24 meses de vida (Piippo-Savolainen et al, 2004). Portanto, a função pulmonar diminuída nos primeiros meses de vida é reconhecida como fator de risco para obstrução das vias aéreas em adultos jovens (Stern et al, 2007). Por sua vez, as crianças da coorte de Tucson (EUA) que desenvolveram asma atópica apresentaram função pulmonar normal ao nascimento, porém houve diminuição da função pulmonar com a progressão da doença e o agravamento dos sintomas (Martinez et al, 1995).

Os fatores associados a melhor ou pior evolução da função pulmonar dos lactentes sibilantes ainda são desconhecidos, e os poucos estudos que seguiram o crescimento pulmonar destes indivíduos empregaram diferentes técnicas de avaliação de função pulmonar. Nos últimos anos, entretanto, houve grande evolução nos métodos disponíveis para tanto, e muitos achados prévios devem ser corroborados por métodos mais sensíveis e estudos padronizados sobre o assunto.

1.6.1.5 Antecedentes familiares e pessoais de atopia

A presença da atopia familiar e pessoal como fatores de risco para asma subsequente em lactentes sibilantes já está bem estabelecida (Castro-Rodriguez et al, 2000; Martinez et al, 1995). Em 1999, estudo sobre fatores de risco para os diferentes fenótipos de sibilância em lactentes, identificou que a asma ou a doença pulmonar obstrutiva crônica materna estão mais associadas à sibilância persistente do que à sibilância transitória ou a de início tardio em lactentes. No mesmo estudo, comprovou-se risco cinco vezes maior de sibilância persistente ou de início tardio para os lactentes com antecedentes pessoais de eczema ou rinite alérgica (Rusconi et al, 1999). No entanto, estudo mais recente demonstra que apesar de existir risco aumentado de desenvolver asma após o aparecimento de dermatite atópica (DA) precocemente na infância, apenas uma em cada três crianças com DA desenvolvem asma (van der Hulst et al, 2007).

Outro estudo prospectivo acompanhou mais de mil crianças do nascimento até os dez anos de vida para observar os diversos fenótipos de sibilância e seus

fatores de risco. A presença de atopia foi o fenótipo associado com as formas mais graves de sibilância na infância. Nestas crianças, a hereditariedade, a sensibilização aos alérgenos e a sinergia destes com outros fatores ambientais, foram determinantes para o início da sibilância (Kurukulaaratchy et al, 2006).

O estudo americano, multicêntrico, *Prevention on Early Asthma in Kids* (PEAK), realizado com lactentes com idade de dois a três anos e risco elevado para asma, observou alta prevalência à sensibilização aos aeroalérgenos neste grupo, sugerindo que os aeroalérgenos devem ter um papel importante no desenvolvimento precoce da asma (Guilbert et al, 2004). No Brasil, o estudo sobre fatores de risco para sibilância em crianças em Ribeirão Preto (SP) observou que a história familiar de alergia foi associada à sibilância nos primeiros dois anos de vida de modo independente, e a sensibilização a alérgenos inalantes foi o principal fator de risco para sibilância em crianças de 2 a 12 anos de vida (Camara et al, 2004). Em Pelotas (RS), coorte de crianças acompanhadas até os seis anos de idade demonstrou associação positiva entre a presença de história de asma na família e asma aos seis anos (Chatkin & Menezes, 2005). Em São Paulo (SP), observou-se que a presença de eczema e de rinoconjuntivite em crianças entre 6 e 7 anos estão entre os fatores de risco significativamente associados à asma nesta idade (Casagrande et al, 2008). Apesar de todas estas evidências encontradas em lactentes de países desenvolvidos e em crianças brasileiras maiores, não podemos considerar que os mesmos resultados se apliquem à população brasileira com menos de um ano de vida.

1.6.2 Fatores ambientais

1.6.2.1 Infecções de vias aéreas

A associação frequente de sibilância e infecções de vias aéreas superiores e inferiores é bem conhecida. Infecções por rinovírus humanos, vírus sincicial respiratório (VSR) e outros (Metapneumovírus e Parainfluenzavírus), são responsáveis pela maioria das exacerbações de asma na infância (Stein et al,

1999; Martinez, 2005; Kusel et al, 2007; Robinson, 2008; Bacharier et al, 2008). Existem ainda evidências da relação entre a colonização da faringe de neonatos por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ou *M. catarrhalis* e maior risco para sibilância recorrente e asma precoce (Bisgaard et al, 2007).

O vírus sincicial respiratório é responsável pela maioria das infecções das vias aéreas inferiores em lactentes (Stein, 2009), e vários estudos confirmam a associação entre a infecção respiratória pelo VSR e a sibilância na infância (Wright et al, 1989; Stein et al, 1999; Sigurs, 2002). Mais recentemente, estudos prospectivos avaliaram a relação entre infecções virais de vias aéreas em lactentes com pais atópicos e alto risco para desenvolver asma, e identificaram que a infecção viral pelo rinovírus no primeiro ano de vida é um fator de risco equivalente (Kusel et al, 2007) ou mais importante do que a infecção pelo VSR (Korppi et al, 2004; Lemanske et al, 2005; Jackson et al, 2008) para sibilância em idade pré-escolar e desenvolvimento de asma na idade escolar. Em nosso meio, estudo de coorte em Ribeirão Preto (SP) apontou que infecções respiratórias por vírus e história familiar de alergia foram associadas de modo independente à sibilância nas crianças menores de dois anos de idade (Camara et al, 2004).

Sabemos que, durante a infecção viral, pode haver lesão do epitélio das vias aéreas, induzindo à inflamação e estimulando a reação imunológica e a hiper-responsividade brônquica (Bacharier et al, 2008). É provável que haja uma relação entre a imaturidade da resposta imunológica e a ação dos vírus nos lactentes que evoluem com sibilância e asma após uma infecção respiratória (Martinez, 2005). No entanto, os mecanismos envolvidos na associação das infecções virais com a sibilância não estão completamente elucidados. As evidências disponíveis sugerem que os fatores que explicam essa conexão são heterogêneos. Há anos, vários pesquisadores estudam esta relação no mundo todo, e países desenvolvidos e em desenvolvimento têm a mesma preocupação, principalmente com relação às crianças que vivem em condições socioeconômicas desfavoráveis.

É importante notar que ainda não se sabe explicar porque, embora todas as crianças entrem em contato com os vírus no período de contágio, certa parte desenvolve os sintomas e nem todas evoluem com sibilância. Evidências atuais

sugerem que mecanismos diferentes e aparentemente contraditórios relacionados à função (Martinez et al, 1995; Turner et al, 2002) e ao desenvolvimento pulmonar (Stein et al, 1999) bem como à responsividade imunológica (Guerra et al, 2004) podem explicar a associação entre infecções virais pulmonares no início da vida e sibilância ou asma subsequentes.

1.6.2.2 Alimentação no primeiro ano de vida

O aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida é considerado medida fundamental para a saúde do lactente. As propriedades nutricionais do leite materno são inegáveis, e a recomendação para o aleitamento materno pela Organização Mundial de Saúde se dá pelos inúmeros benefícios proporcionados ao lactente e à mãe, entre eles, aumento do vínculo mãe-filho, menor risco de alergia alimentar, obesidade, infecções no primeiro ano de vida, entre outras doenças agudas e crônicas (León-Cava, 2002).

Apesar das evidências quanto à proteção contra o desenvolvimento de atopia, principalmente em crianças com pais atópicos (van Odijk et al, 2003), a indicação da amamentação por período prolongado, como fator protetor para sibilância na infância, ainda é controversa (Kramer et al, 2007; Kuiper et al, 2007). Em estudo de coorte, observou-se que o aleitamento materno por mais de seis meses foi um fator protetor contra sibilância transitória, mas também foi considerado um fator de risco moderado para a sibilância de início tardio (Rusconi et al, 1999). Estudo com crianças com história familiar de atopia, observou que aquelas que receberam aleitamento materno tiveram menor incidência de sibilância do que as que não foram amamentadas (Burr et al, 1993). Em outro estudo mais recente, o aleitamento materno exclusivo também foi fator protetor contra a sibilância precoce (Kurukulaaratchy et al, 2006).

Revisões de estudos que avaliaram a influência da alimentação durante a gestação, a lactação e o primeiro ano de vida no desenvolvimento de sibilância e atopia na infância, indicam que, no momento, não há evidências do efeito protetor do aleitamento materno exclusivo e da introdução tardia de sólidos para o

desenvolvimento de sibilância, atopia ou eczema em lactentes jovens com risco para atopia (Friedman & Zeiger, 2005; Tarini et al, 2006; Greer et al, 2008). Por outro lado, o aleitamento materno parece diminuir a frequência dos episódios de sibilância em lactentes, os quais geralmente estão associados às infecções respiratórias (Greer et al, 2008).

Estudos sobre a influência da dieta no aumento da prevalência da asma na infância têm apresentado resultados conflitantes. (Burr et al, 1993; Tarini et al, 2006; Snijders et al, 2008). Em São Paulo (SP), estudo recentemente realizado em creches públicas constatou que a maioria dos pais oferece alimentos industrializados às crianças antes do primeiro ano de vida (comunicação pessoal)¹. No entanto, a relação entre este hábito e o desenvolvimento de sibilância entre os lactentes desta localidade ainda não havia sido identificada. Devido à grande relevância deste assunto em todo o mundo, sobretudo em nosso meio, existe a necessidade de mais pesquisas que avaliem a relação em longo prazo entre o aleitamento materno, o consumo de alimentos industrializados e a sibilância.

1.6.2.3 Tabagismo passivo e poluição do ar

A exposição à fumaça de cigarro pré e/ou pós-natal é um dos fatores de risco mais importantes para sibilância em lactentes (Martinez et al, 1992; Lannero et al, 2006; Goksor et al, 2007; Chong Neto & Rosário, 2008). O tabagismo materno durante a gestação altera o desenvolvimento pulmonar fetal, e lactentes cujas mães fumaram durante a gestação, apresentam diminuição da função pulmonar e maior risco de sibilância (Tager, 1993; Young, 2000). Este também é um dos poucos fatores de risco que podem ser evitados e controlados pelos pais dos lactentes.

Segundo diversos autores, o tabagismo materno durante a gestação é fator de risco para sibilância de repetição no primeiro ano de vida (Gold et al., 1999; Lannero et al., 2006), para o diagnóstico médico de asma nos dois primeiros anos

¹ Toloni M. 2009. Comunicação Pessoal.

de vida (Lannero et al, 2006) e está mais associado à sibilância persistente do que a transitória ou de início tardio (Rusconi et al, 1999).

Avaliando a relação entre o tabagismo passivo e a asma na infância nos Estados Unidos da América (EUA), Goodwin sugeriu haver relação entre o aumento progressivo e paralelo das taxas de tabagismo entre mulheres e asma em crianças nos últimos cem anos (Goodwin, 2007). As crianças de nível socioeconômico baixo deste país apresentaram risco considerável de desenvolver asma se suas mães fumassem mais de 10 cigarros/dia (Martinez et al, 1992).

Estudos com lactentes que desenvolveram bronquiolite na infância demonstraram que a exposição precoce à fumaça de cigarro é fator de risco significativo para asma e para alterações da função pulmonar em adultos jovens (Goksor et al, 2008), inclusive com deterioração permanente da função pulmonar (Dezateux et al, 1999; Goksor et al, 2008). Exposições aos produtos da combustão do óleo diesel, do gás de cozinha, aos herbicidas ou aos pesticidas, no primeiro ano de vida, também foram associadas às doenças respiratórias na infância (Burr, 1999; Salam et al, 2004; Ryan et al, 2005).

1.6.2.4 Exposição aos alérgenos de animais e fungos

Estudos recentes sugerem que o efeito dos alérgenos sobre a asma estaria relacionado à frequência e ao grau de sua exposição, à idade e maturidade imunológica da criança, induzindo o surgimento da tolerância ou da sensibilização a estes agentes.

Diversos estudos confirmam que a sensibilização precoce aos pelos de animais, polens e outros alérgenos inalantes aumenta o risco para o desenvolvimento de asma e atopia (Celedón et al, 2002; Belanger et al, 2003; Polk et al, 2004; Arshad, 2005). Estudo longitudinal com crianças em Nova York sugere que ter gato dentro de casa pode ser considerado fator de risco para sensibilização precoce ao alérgeno deste animal e para sibilância aos três anos de vida. Porém, no mesmo estudo, a presença do animal no domicílio conferiu proteção contra a sibilância aos cinco anos de idade. (Perzanowski et al, 2008).

Em contrapartida, outros autores observaram que a exposição ao alérgeno de gato provocou redução modesta da frequência da sibilância no primeiro ano de vida em lactentes com risco para desenvolver asma, enquanto a exposição ao alérgeno de cão não teve nenhuma relação com a sibilância (Belanger et al, 2003). Também há evidências de que um ambiente domiciliar com muitos cães e altos níveis de endotoxina pode conduzir à redução da sibilância na infância (Campo et al, 2006). Há, portanto, resultados controversos quanto à relação entre o contato precoce com animais de estimação e o desenvolvimento de sibilância na infância.

Quanto à exposição precoce aos fungos e à umidade, estudos sobre o assunto são unânimes em apontá-los como fatores associados à sibilância no primeiro ano de vida (Stark et al, 2003; Harley et al, 2009; Iossifova et al, 2009; Karvonen et al, 2009; Rosenbaum et al, 2009).

É provável que os diferentes fatores de risco interajam entre si, potencializando seus efeitos sobre o desenvolvimento da sibilância e da asma. Evidências deste processo foram observadas por Lindfors *et al*, que encontraram interação entre exposição à fumaça de cigarro, umidade e níveis elevados de alérgeno de gato. Na presença dos três fatores de risco, houve interação multiplicativa com alto risco de sensibilização para alérgeno de gato em lactentes e pré-escolares asmáticos (Lindfors et al, 1999).

1.6.2.5 Número de irmãos, frequência à creche e condições socioeconômicas

Estudos demonstram que ter irmãos e frequentar creche são fatores de risco para sibilância transitória (Hagendorens et al, 2005) e fatores protetores contra sibilância tardia (Rusconi et al, 1999; Salam et al, 2004). É provável que o contato com outras crianças favoreça a exposição precoce aos agentes infecciosos, principalmente vírus, levando à sibilância transitória naqueles lactentes sem predisposição para o desenvolvimento de asma, mas também desencadeando o quadro de sibilância precoce nos prováveis asmáticos.

Exposições aos fatores de risco ambientais, especialmente aqueles relacionados à condição socioeconômica baixa, são apontadas como a principal causa da maior prevalência da sibilância e asma em países em desenvolvimento quando comparados aos países desenvolvidos (Mallol, 2000; Mallol et al, 2005). No entanto, mesmo nos países desenvolvidos, observa-se que a prevalência e os fatores de risco para a sibilância e a asma na infância variam enormemente de acordo com o padrão socioeconômico e o contexto racial/étnico apresentado (Klennert, 2001; Panico et al, 2007). Nos Estados Unidos da América, estudos apontam que as maiores prevalência e morbidade de sibilância ocorrem entre crianças negras, particularmente as que moram em grandes centros urbanos e são de baixo nível socioeconômico (Gergen et al, 1988; Gergen & Weiss, 1990; Schwartz et al, 1990; Klennert, 2001).

2 Objetivos

São objetivos do presente estudo:

2.1 Empregando-se o protocolo do Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes (EISL) - fase 1:

2.1.1 Descrever a prevalência e a gravidade da sibilância durante o primeiro ano de vida em lactentes que da região centro-sul da cidade de São Paulo.

2.1.2 Identificar os fatores associados à sibilância no primeiro ano de vida nesta população.

2.2 Empregando-se o protocolo do EISL – fase 2:

2.2.1 Verificar a persistência e os fatores associados à sibilância na idade pré-escolar das crianças participantes da fase 1.

3 Casuística e Método

Neste estudo, utilizamos os protocolos padronizados do Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes (EISL) fases 1 e 2, que foram elaborados por seus coordenadores internacionais e colaboradores, para permitir a posterior comparação nacional e internacional dos dados obtidos.

3.1 Locais das entrevistas

A região centro-sul de São Paulo, definida de acordo com a Companhia de Engenharia de Tráfego (CET), compreende os bairros do Brooklin (Jardim Aeroporto), Campo Belo, Ipiranga, Jabaquara (Vila Santa Catarina), Moema, Paraíso, Sacomã (Heliópolis), Saúde, Vila Clementino e Vila Mariana. Esta região foi escolhida por ser a mesma da aplicação do estudo de prevalência de asma e doenças alérgicas em crianças e adolescentes - ISAAC fase 1 (Solé et al, 1998) e fase 3 (Solé et al, 2006).

Por sorteio, nove unidades básicas de saúde (UBS) entre as sessenta localizadas na região citada, foram escolhidas para a aplicação dos questionários escritos. Estas unidades pertencem aos bairros da Vila Mariana, Jardim Aeroporto, Cidade Dutra, Campo Belo, Jabaquara, Moema, Sacomã, Campo Limpo e Vila Santa Catarina (anexo 3).

As visitas às UBS ocorreram entre março de 2005 e agosto de 2006, durante as visitas de rotina para consultas ou imunizações e nas quatro campanhas de imunização contra a poliomielite infantil realizadas neste período. A Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo – SP e os diretores de cada unidade básica de saúde foram contatados com antecedência e permitiram a realização deste estudo.

3.2 Lactentes

Participaram deste estudo, pais ou responsáveis de lactentes, com idade entre 12 e 15 meses na ocasião do EISL - fase 1, residentes na região centro-sul do município de São Paulo.

Para a realização do EISL - fase 1, foi estipulado que a amostra deveria incluir pelo menos mil lactentes. O tamanho amostral foi baseado no estudo ISAAC, e calculado para garantir poder adequado às comparações entre centros e países, mesmo para as perguntas com baixa prevalência de respostas afirmativas (Asher et al, 1995; Mallol, 2006).

Para o EISL - fase 2, a amostra deveria ser composta de dois grupos de crianças estratificados quanto à presença de sibilância no primeiro ano de vida, segundo o EISL – fase 1. O estudo piloto desta fase, realizado em Santiago (Chile), indicou que poderia haver alto percentual de pacientes não localizados em alguns centros (comunicação pessoal)². Portanto, foi sugerida a busca ativa da maior quantidade possível de crianças para o EISL – fase 2.

Na primeira fase do estudo, foram excluídas as crianças cujos pais informaram terem doenças crônicas, capazes de repercutirem sobre o sistema respiratório (neuropatias, miopatias, cardiopatias, doenças genéticas e malformações graves) e os questionários cujo preenchimento fosse inferior a 90% das perguntas. Na segunda fase, foram incluídos todos os participantes da primeira fase que responderam corretamente o questionário escrito EISL – fase 1.

3.3 Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes - Fase 1

3.3.1 Questionário escrito EISL fase 1 (QE-EISL fase 1)

O questionário central (QC) do EISL constitui-se em instrumento formado por 45 perguntas sobre características demográficas, sibilância e seus prováveis

² Mallol J. 2009. Comunicação pessoal.

fatores de risco (Mallol, 2006). Este será um instrumento utilizado para comparações internacionais do EISL.

Originalmente escrito em Espanhol, foi traduzido para o Português e vertido novamente para o Espanhol (*back translation*) sem modificações e validado em Português (Mallol et al, 2007; Dela Bianca et al, 2009).

Foi adicionada ao QC uma questão desenvolvida para a população brasileira: “O seu filho usou corticosteróide oral (Prelone, Predsim, Decadron, Dexametasona)?” (anexo 1)

3.3.2 Aplicação do questionário escrito EISL – fase 1

O QE – EISL fase 1 foi aplicado por cinco pediatras e dez estudantes da graduação da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM) previamente treinados quanto à abordagem dos pais e à realização das entrevistas. Os entrevistadores receberam explicações orais e escritas sobre a sibilância em lactentes, o EISL, seu método e seus objetivos. Foi-lhes apresentado o termo de consentimento livre e esclarecido a ser assinado pelos pais, bem como o questionário escrito para identificação de possíveis dúvidas. Eles receberam instruções sobre esclarecer bem o objetivo do estudo e não modificar as palavras do questionário durante a entrevista. No momento da entrevista, os pais que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 4).

3.4 Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes - Fase 2

3.4.1 Questionário escrito EISL fase 2 (QE-EISL fase 2)

O questionário utilizado nesta segunda fase é composto de 29 perguntas sobre sibilância, uso de medicações e fatores de risco associados (anexo 2). Ele foi elaborado pelos mesmos responsáveis pelo questionário da fase 1, com a

colaboração dos pesquisadores responsáveis pela obtenção dos dados da região centro-sul de São Paulo.

3.4.2 Aplicação do questionário escrito EISL – fase 2

Trinta meses depois da fase 1, em média, por contato telefônico, três pediatras especializadas em Alergia e Imunologia, previamente treinadas para a aplicação do QE–fase 2, realizaram nova entrevista com os pais ou responsáveis, para verificar a presença ou não de sibilância nas crianças nos últimos 12 meses, assim como identificar os fatores a ela associados. Preferencialmente, solicitou-se a colaboração do mesmo responsável que participara do EISL - fase 1.

3.5 Análise dos dados

Os dados obtidos com os QE-EISL fases 1 e 2 foram codificados de forma padrão segundo orientação dos coordenadores internacionais do estudo, e transferidos a um banco de dados elaborado no Microsoft Excel® 2000 com dupla entrada de dados. Foram mantidos os mesmos códigos para as variáveis, facilitando assim a sua comparação.

Em dezembro de 2006, os dados do EISL fase 1 foram revisados pelo centro de controle de qualidade do EISL, no Departamento de Pediatria da Universidade de Murcia, Espanha. Os dados inconsistentes apontados por este centro foram revistos e corrigidos.

Na fase 1 do EISL, os lactentes sibilantes foram separados em grupos levando-se em consideração a frequência da sibilância: menos de três episódios de sibilância, três ou mais episódios de sibilância (sibilantes recorrentes) e seis ou mais episódios de sibilância (sibilantes recorrentes graves). Os que nunca apresentaram sibilância foram denominados não sibilantes.

Os lactentes que apresentaram pelo menos um episódio de sibilância foram analisados quanto à interferência do gênero sobre a frequência da sibilância, os sintomas apresentados, o uso de medicações para sibilância, os diagnósticos de

asma, pneumonia e infecções de vias aéreas superiores (IVAS). Os sibilantes com diagnóstico de asma foram avaliados quanto aos fatores de gravidade e tipo de tratamento instituído.

Na segunda fase, os pré-escolares foram separados em grupos levando-se em consideração a presença ou não de sibilância nas duas fases do estudo. Os que nunca apresentaram sibilância foram denominados não sibilantes. A presença da sibilância nas duas fases caracterizou a sibilância persistente, a sibilância somente na primeira fase foi denominada sibilância transitória enquanto que a sibilância somente na segunda fase foi chamada de sibilância tardia. A presença de três ou mais episódios de sibilância nos últimos doze meses foi chamada de sibilância recorrente e a presença de menos de três episódios caracterizou a sibilância episódica.

3.6 Método estatístico

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente com a utilização do SPSS for Windows - versão 13.0. Na dependência das variáveis analisadas, foram utilizados os seguintes testes estatísticos:

Teste t de Student: utilizado para a comparação entre dados antropométricos.

Teste do Qui-quadrado: na fase 1, foi empregado para a comparação das respostas entre os lactentes com sibilância e os que nunca sibilaram, entre os sibilantes com três ou mais episódios ou seis ou mais episódios de sibilância e os demais sibilantes e para a análise dos fatores de risco.

Teste exato de Fisher: utilizado na análise em tabelas 2 x 2 (Siegel, 1975), quando alguma casela apresentou valor menor que cinquenta no EISL – fase 1. No EISL - fase 2, este teste foi empregado para a comparação das respostas entre os pré-escolares com sibilância persistente, sibilância tardia, prováveis asmáticos e sibilância transitória.

Regressão logística: Empregada na primeira fase do EISL para a análise conjunta dos possíveis fatores de risco relacionados às variáveis escolhidas,

visando determinar os fatores independentemente relacionados ao desfecho. No modelo inicial, foram incluídos todos os possíveis fatores de risco. Foram realizadas análises de regressão sucessivas, retirando-se progressivamente do modelo as variáveis não significantes conforme o valor de significância (*Backward elimination in Linear Regression*).

Foi considerado o nível de significância de 0,05 para rejeição da hipótese de nulidade em todos os testes.

3.7 Comissões de ética em pesquisa

Este trabalho foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM e da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo (anexos 5, 6 e 7).

4 Referências Bibliográficas

- Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(1):3-14.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-491.
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-743.
- Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(S5):52-66.
- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
- Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P et al. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol*. 2003;158(3):195-202.
- Benício MH, Ferreira MU, Cardoso MR, Konno SC, Monteiro CA. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ*. 2004;82(7):516-522.
- Biino G, Rezzani C, Grassi M, Marinoni A. ECRHS screening questionnaire scoring: a methodological suggestion for asthma assessment. European Community Health Survey. *J Outcome Meas*. 2000;4(4):740-762.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bonnelykke K et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med*. 2007;357(15):1487-1495.
- Burr ML. Indoor air pollution and the respiratory health of children. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1999;18:3-5.
- Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JC et al. Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child*. 1993;68(6):724-728.

- Camara AA, Silva JM, Ferriani VP, Tobias KR, Macedo IS, Padovani MA et al. Risk factors for wheezing in a subtropical environment: role of respiratory viruses and allergen sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):551-557.
- Campo P, Kalra HK, Levin L, Reponen T, Olds R, Lummus ZL et al. Influence of dog ownership and high endotoxin on wheezing and atopy during infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1271-1278.
- Cane RS, McKenzie SA. Parents' interpretations of children's respiratory symptoms on video. *Arch Dis Child*. 2001;84(1):31-34.
- Casagrande RR, Pastorino AC, Souza RG, Leone C, Solé D, Jacob CM. Prevalência de asma e fatores de risco em escolares da cidade de São Paulo. *Rev Saude Publica*. 2008;42(3):517-523.
- Castillo Laita JA, De Benito Fernandez J, Escribano Montaner A, Fernandez Benitez M, Garcia de la Rubia S, Garde J et al. Consensus statement on the management of paediatric asthma. Update 2007. First Spanish Consensus for the Management of Asthma in Paediatrics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(1):31-52.
- Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4):1403-1406.
- Castro-Rodriguez JA, Mallol J, Rodriguez J, Auger F, Andrade R. Risk factors for X-ray pneumonia in the first year of life and its relation to wheezing: a longitudinal study in a socioeconomic disadvantaged population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(1):3-8.
- Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet*. 2002;360(9335):781-782.
- Chatkin MN, Menezes AM. Prevalência e fatores de risco para asma entre escolares de uma coorte no Sul do Brasil. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(5):411-416.
- Chong Neto HJ, Rosário N, Dela Bianca AC, Solé D, Mallol J. Validation of a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(1):86-87.
- Chong Neto HJ, Rosário NA. Fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(6):495-502.
- Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, Shult PA, Rosenthal LA, Mikus LD et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(2):175-180.

- Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Mallol J et al. International Study of Wheezing in Infants (EISL): validation of written questionnaire for children aged below 3 years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):35-42.
- Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax*. 2008;63(1):8-13.
- Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):403-410.
- Elphick HE, Sherlock P., Foxall G, Simpson EJ, Shiell NA, Primhak RA et al. Survey of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child*. 2001;84(1):35-39.
- Finder JD. Understanding airway disease in infants. *Curr Probl Pediatr*. 1999;29(3):65-81.
- Friedman NJ., Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1238-1248.
- Gergen PJ, Mullally DI, Evans R. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. *Pediatrics*. 1988;81(1):1-7.
- Gergen PJ, Weiss KB. Changing patterns of asthma hospitalization among children: 1979 to 1987. *JAMA*. 1990;264(13):1688-1692.
- Goksor E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood--what happens then? *Acta Paediatr*. 2006;95(4):471-478.
- Goksor E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. The impact of pre- and post-natal smoke exposure on future asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Acta Paediatr*. 2007;96(7):1030-1035.
- Goksor E, Gustafsson PM, Alm B, Amark M, Wennergren G. Reduced airway function in early adulthood among subjects with wheezing disorder before two years of age. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(4):396-403.
- Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):227-236.
- Goodwin RD. Environmental tobacco smoke and the epidemic of asthma in children: the role of cigarette use. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(5):447-454.

- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121(1):183-191.
- Guerra S, Lohman IC, Halonen M, Martinez FD, Wright AL. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(1):70-76.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1282-1287.
- Guyatt GH, Juniper EF, Griffith LE, Feeny DH, Ferrie PJ. Children and adult perceptions of childhood asthma. *Pediatrics*. 1997;99(2):165-168.
- Haby MM, Peat JK, Marks G B, Woolcock A J, Leeder SR. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax*. 2001;56(8):589-595.
- Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A et al. Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy*. 2005;35(6):733-740.
- Haland G, Lodrup Carlsen KC, Mowinckel P, Munthe-Kaas MC, Devulapalli CS, Berntsen S et al. Lung function at 10 yr is not impaired by early childhood lower respiratory tract infections. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(3):254-260.
- Harley KG, Macher JM, Lipsett M, Duramad P, Holland NT, Prager SS et al. Fungi and pollen exposure in the first months of life and risk of early childhood wheezing. *Thorax*. 2009;64(4):353-358.
- Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J. Sex-specific prediction equations for Vmax(FRC) in infancy: a multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(8):1084-1092.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B., Gruber C., Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006;368(9537):763-770.
- Iossifova YY, Reponen T, Ryan PH., Levin L, Bernstein DI, Lockey JE et al. Mold exposure during infancy as a predictor of potential asthma development. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(2):131-137.
- Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):667-672.

- Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J*. 2001;18(3):598-611.
- Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol*. 1996;25(3):609-616.
- Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *British Med J*. 1994;309(6947):90-93.
- Karvonen AM, Hyvarinen A, Roponen M, Hoffmann M, Korppi M, Remes S et al. Confirmed moisture damage at home, respiratory symptoms and atopy in early life: a birth-cohort study. *Pediatrics*. 2009;124(2):e329-338.
- Klennert MD, Price MR, Adinoff AD, Leung DYM, Mrazek DA. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics*. 2001;108(4):8.
- Klennert MD., Price MR., Liu AH. Robinson JL. Morbidity patterns among low-income wheezing infants. *Pediatrics*. 2003;112(1):49-57.
- Korppi, M., Kotaniemi-Syrj nen, A., Waris, M., Vainionp  , R., Reijonen, T. M. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(11):995-999.
- Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(2):155-160.
- Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *British Med J*. 2007;335(7624):815.
- Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1338-1343.
- Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence? *Lancet*. 2001;357(9271):1821-1825.
- Kuiper S, Muris JW, Dompeling E, Kester AD, Wesseling G, Knottnerus JA et al. Interactive effect of family history and environmental factors on respiratory

- tract-related morbidity in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):388-395.
- Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? *Pediatrics*. 2004;113(2):345-350.
- Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(1):84-91.
- Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1105-1110.
- Lannero E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res*. 2006;7:3.
- Lazzaro T, Hogg G, Barnett P. (2007). Respiratory syncytial virus infection and recurrent wheeze/asthma in children under five years: an epidemiological survey. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(1-2):29-33.
- Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):571-577.
- León-Cava N. Quantifying the benefits of breastfeeding: a summary of the evidence. On line. 2002. [Citado em 10/01/2010]. [1 tela]. Disponível em URL: <http://www.paho.org/english/ad/fch/bob-main.htm>.
- Lindfors A, van Hage-Hamsten M, Rietz H, Wickman M, Nordvall SL. Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4 Pt 1):755-762.
- Mallol J. Childhood asthma in developing countries. Low income aspects and related matters. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2000;28(5):283-286.
- Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(5):257-263.
- Mallol J, Garcia-Marquez L. Documento explicativo del EISL. On-line. [periódico on-line] 2006. [citado 2007 Jan 17]: [6 telas]. Disponível em URL: <http://www.respirar.org/eisl/index.htm>.

- Mallol J, Garcia-Marcos L, Aguirre, V, Martinez-Torres A, Perez-Fernandez V, Gallardo A et al. The International Study of Wheezing in Infants: questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;144(1):44-50.
- Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol.* 2000;30(6):439-444.
- Margolis PA, Greenberg RA, Keyes LL, LaVange LM, Chapman RS, Denny FW et al. Lower respiratory illness in infants and low socioeconomic status. *Am J Public Health.* 1992;82(8):1119-1126.
- Martinez FD. Maturation of immune responses at the beginning of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(3 Pt 1):355-361.
- Martinez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(2):157-161.
- Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics.* 1992;89:(1),21-26.
- Martinez FD., Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995;332(3):133-138.
- Matricardi PM, Illi S, Gruber C, Keil T, Nickel R, Wahn U et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J.* 2008;32(3):585-592.
- Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Hospitalizações. Serviço de Vigilância Sanitária. DATASUS. 2006. [citado em 10/11/09] [1 tela] Disponível em URL:<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2007/d13>.
- Mohangoo AD, Juniper EF, Moll HA, de Koning HJ, Raat H. Health-related quality of life in preschool children with wheezing and dyspnea: preliminary results from a random general population sample. *Qual Life Res.* 2005;14(8):1931-1936.
- Morgan WJ., Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(10):1253-1258.
- Muiño A, Menezes AM, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Fenótipos de sibilância do nascimento à adolescência: estudo de coorte em Pelotas, Brasil: 1993-2004. *J Bras Pneumol.* 2008;34(6):347-355.

- Oostenbrink R, Jansingh-Piepers EM, Raat H, Nuijsink M, Landgraf JM, Essink-Bot ML et al. Health-related quality of life of pre-school children with wheezing illness. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(10):993-1000.
- Panico L, Bartley M, Marmot M, Nazroo JY, Sacker A, Kelly YJ. Ethnic variation in childhood asthma and wheezing illnesses: findings from the Millennium Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2007;36(5):1093-1102.
- Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Bjorksten B, Burr M et al. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J*. 2000;16(3):420-426.
- Pereira JC, Escuder MM. Susceptibilidade de crianças asmáticas a infecções respiratórias. *Rev Saude Publica*. 1997;31(5):441-447.
- Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, Johnson A, Goldstein IF, Garfinkel RS et al. Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):1047-1052.
- Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(11):1070-1076.
- Piippo-Savolainen E, Remes S, Korppi M. Does blood eosinophilia in wheezing infants predict later asthma? A prospective 18-20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(2):163-169.
- Pless CE, Pless IB. How well they remember. The accuracy of parent reports. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(5):553-558.
- Polk S, Sunyer J, Munoz-Ortiz L, Barnes M, Torrent M, Figueroa C et al. A prospective study of Fel d1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(3):273-278.
- Robinson RF. Impact of respiratory syncytial virus in the United States. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(23 S8):S3-6.
- Rosenbaum PF, Crawford JA, Anagnost SE, Wang CJ, Hunt A, Anbar RD et al. Indoor airborne fungi and wheeze in the first year of life among a cohort of infants at risk for asthma. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2009 Jun 17. [Epub ahead of print]
- Rullo VE, Solé D, Arruda LK, Valente V, Nakamura C, Nóbrega FJ et al. House-dust endotoxin exposure and recurrent wheezing in infants: a cohort study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):484-485.

- Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1617-1622.
- Ryan PH, LeMasters G, Biagini J, Bernstein D, Grinshpun SA, Shukla R et al. Is it traffic type, volume, or distance? Wheezing in infants living near truck and bus traffic. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):279-284.
- Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect*. 2004;112(6):760-765.
- Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(3):555-562.
- Siegel S. Estadística no paramétrica. 1975. (2 ed.). México. Ed Trillas.
- Sigurs N. Clinical perspectives on the association between respiratory syncytial virus and reactive airway disease. *Respir Res*. 2002;3(Suppl 1):S8-14.
- Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2008;122(1): e115-122.
- Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8(6):376-382.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) - Fase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):341-346.
- Solé D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11(2):123-128.
- Stark PC, Burge HA, Ryan LM, Milton DK, Gold DR. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(2):232-237.

- Stein RT. Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma? *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(S1):29-31.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354(9178):541-545.
- Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet*. 2008;372(9643):1058-1064.
- Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007;370(9589):758-764.
- Tadaki H, Arakawa H, Sugiyama M, Ozawa K, Mizuno T, Mochizuki H et al. Association of cord blood cytokine levels with wheezy infants in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(3):227-233.
- Tager IH, Tosteson T, Castile R, Brown R, Weiss S, Speizer F. Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am. Rev. Respir*. 1993;147:811-817.
- Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(5):502-507.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111 (4):661-675.
- Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134(3):513-519.
- Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Young S et al. Infants with flow limitation at 4 weeks: outcome at 6 and 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1294-1298.
- Uzuner N, Gurcu O, Olmez D, Babayigit A, Islekel H. , Karaman O et al. Relation between serum IL-4, IL-13 and IFN-gamma levels and recurrence of wheezing episodes in infants with acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(7):648-651.
- van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):565-569.

- van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy*. 2003;58(9):833-843.
- Wandalsen NF, Gonzalez C, Wandalsen GF, Solé D. Avaliação de critérios para o diagnóstico de asma através de um questionário epidemiológico. *J Bras Pneumol*. 2009;35(3):199-205.
- Wardlaw TMJ, White E, Hodge M. World Health Organization; UNICEF. [on line] Pneumonia: the forgotten killer of children. Disponível em URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9280640489_eng.pdf.
- Wogelius P, Poulsen S, Sorensen HT. Validity of parental-reported questionnaire data on Danish children's use of asthma-drugs: a comparison with a population-based prescription database. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(1):17-22.
- Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1989;129(6):1232-1246.
- Young S, Sherrill D, Arnott J, Diepeveen D, Lesouëf P, Landau L. Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatric Pulmonology*. 2000;29:331-340.

5 Artigo 1**“Prevalência e gravidade da sibilância no primeiro ano de vida na região centro-sul da cidade de São Paulo, Brasil”**

“Prevalence and severity of wheezing disorders in the first year of life in infants of southern region of São Paulo, Brazil”

Ana Caroline C. Dela Bianca¹

Gustavo F. Wandalsen²

Javier Mallol³

Dirceu Solé⁴

¹ Aluna do Doutorado do Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP- EPM), São Paulo – SP, Brasil

² Doutor em Ciências pelo Curso de Pós-Graduação em Pediatria da UNIFESP-EPM, São Paulo – SP, Brasil

³ Professor Titular de Pneumologia Pediátrica do Hospital CRS El Pino, Universidade de Santiago, Chile

⁴ Professor Titular, Livre Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM, São Paulo - SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Ana Caroline C. Dela Bianca

R dos Otonis nº 719/725 Vila Clementino

São Paulo – SP

CEP 04025-002

Fone: 11 5084-0285

Fax: 11 5576-4426

E-mail: dra_ana_caroline@yahoo.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Resumo

Objetivo: avaliar a prevalência e a gravidade da sibilância no primeiro ano de vida, bem como sua relação com o diagnóstico médico de asma em lactentes da região centro-sul de São Paulo – SP, utilizando o protocolo padronizado do “*Estudio Internacional de Sibilancia en Lactentes*” (EISL) – fase 1. **Casuística e métodos:** Pais de lactentes que procuraram unidades básicas de saúde da região centro-sul de São Paulo para procedimentos de rotina e campanhas de imunização, entre março de 2005 e agosto de 2006, responderam o questionário escrito do EISL – fase 1. **Resultados:** Neste estudo, 1014 pais ou responsáveis responderam corretamente o questionário. Quatrocentos e sessenta e sete (46%) lactentes apresentaram sibilância no primeiro ano de vida, com início, em média, aos $5,0 \pm 3,0$ meses (média \pm desvio padrão) e 270 (26,6%) tiveram três ou mais episódios. Entre estes, o uso de broncodilatador inalado, de corticosteroide inalado, de antileucotrieno, presença de sintomas noturnos, idas ao pronto socorro, dificuldade para respirar, pneumonia e internação por sibilância foram significativamente mais frequentes. Trinta e cinco lactentes sibilantes foram diagnosticados como asmáticos (7,5%) e este diagnóstico foi significativamente associado ao uso de corticosteroide inalatório, percepção de falta de ar durante as crises e ter tido seis ou mais episódios de sibilância no primeiro ano de vida. No entanto, menos de 40% dos asmáticos usaram corticosteroide inalado ou antileucotrieno como tratamento específico. **Conclusões:** A prevalência da sibilância no primeiro ano de vida de lactentes deste centro é alta e tem início precoce. Embora mais de 25% tenham manifestado quadros recorrentes associados a sinais de gravidade e comorbidades, o percentual destes lactentes identificados e tratados como asmáticos foi baixo.

Palavras-chave: lactente, sibilo, asma, prevalência, epidemiologia

Abstract

Objectives: To study the prevalence and severity of wheezing disorders in the first year of life in infants and its relationship with medical diagnosis of asthma in the southern region of São Paulo, Brazil, employing the standardized protocol of the “*Estudio Internacional de sibilancia en lactentes*” (EISL) – phase 1. **Methods:** Parents of infants attended for routine evaluation in public health centers were interviewed in southern São Paulo. All had answered the standardized EISL’s written questionnaire between March 2005 and August 2006. **Results:** In this study, 1014 parents or caregivers completed the questionnaire correctly. Forty six percent of the infants had at least one wheezing episode in their first year of life, with onset at 5.0 ± 3.0 months (mean \pm standard deviation), and 270 (26.6%) had three or more episodes. The use of inhaled β 2-agonist, inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist, nocturnal symptoms, visits to emergency room, respiratory distress, and hospitalization due to severe wheezing were significantly more frequent in this last group. Parents of 35 wheezing infants (7.5%) reported that their children had a medical diagnosis of asthma, which was associated with the use of inhaled corticosteroids, respiratory distress and six or more wheezing episodes at the first year of life. However, less than 40% of the asthmatic infants used inhaled corticosteroids or leukotriene antagonist as specific treatment. **Conclusions:** The prevalence of wheezing episodes among one year-old infants living in São Paulo is high and starts early in life. Although more than 25% of infants have expressed recurrent wheezing associated with signs of severity and comorbidities, the percentage of infants identified and treated as asthma was low.

Key words: infant, wheezing, asthma, prevalence, epidemiology

Introdução

A sibilância é um dos sintomas respiratórios mais comuns na infância e pode ser resultante ou não de várias doenças pulmonares. Independentemente da causa, a sibilância é motivo de procura por atendimento médico em serviços de urgência, sobretudo se há recorrência dos episódios. A sibilância de repetição é uma condição muito frequente na infância e na maioria das vezes, os seus primeiros episódios ocorrem no primeiro ano de vida (1).

Várias podem ser as causas de sibilância recorrente ou não nessa faixa etária, tais como bronquiolite viral aguda, síndromes aspirativas ou asma de início precoce. Geralmente, os lactentes com sibilância recorrente são os que necessitam de atenção especial, com acompanhamento médico desde o início dos sintomas e instituição de tratamento adequado tentando-se evitar evolução desfavorável e maior morbidade.

Assim como observado na asma em crianças maiores (2), é provável que as taxas de prevalência e de gravidade da sibilância recorrente em lactentes de países em desenvolvimento sejam maiores do que as de países desenvolvidos. As razões para tais diferenças ainda não são conhecidas, mas podem ser determinadas principalmente pelas exposições a fatores de risco ambientais, especialmente aqueles relacionados à condição socioeconômica baixa (3,4).

Para realizar-se estudo comparativo mundial sobre prevalência de sibilância em lactentes, é necessário utilizar-se método padronizado e validado para os países (culturas) nele envolvidos. Desse modo, crê-se que o desenvolvimento de protocolos bem padronizados e aplicáveis aos pais dos lactentes poderia identificar pacientes com sibilância recorrente e possivelmente também os com asma.

O *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactentes* (EISL) foi desenvolvido para estudar o impacto da sibilância recorrente em lactentes no primeiro ano de vida e determinar sua prevalência e fatores de risco associados (5). Trata-se de um estudo multicêntrico, internacional, do qual participaram países da América

Latina, Holanda e Espanha. No Brasil, oito centros participaram deste estudo, sendo um deles o da região centro-sul da cidade de São Paulo.

O objetivo deste estudo foi avaliar e descrever a prevalência e a gravidade da sibilância e observar a sua relação com o diagnóstico médico de asma, durante o primeiro ano de vida, em lactentes que residem na região centro-sul da cidade de São Paulo, utilizando o protocolo padronizado do EISL.

Casuística e Métodos

Participaram deste estudo, pais ou responsáveis de lactentes com idade entre 12 e 15 meses, residentes na região centro-sul do município de São Paulo e que responderam o questionário escrito padrão do EISL (QE-EISL) – fase 1. Esta região foi escolhida por ser a mesma da aplicação do estudo de prevalência de asma e doenças alérgicas em crianças e adolescentes – *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) fase 1 (6) e fase 3 (7).

Foram excluídos do estudo os lactentes cujos pais informaram terem doenças crônicas, capazes de repercutirem sobre o sistema respiratório (neuropatias, miopatias, cardiopatias, doenças genéticas e malformações graves) e os questionários cujo preenchimento fosse inferior a 90% das perguntas.

Nove unidades básicas de saúde (UBS), localizadas em diferentes bairros, foram sorteadas aleatoriamente para o estudo entre as 60 UBS existentes na região. Os pais e/ou responsáveis que concordaram em participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 4) e, em seguida, foram entrevistados por pediatras ou alunos do 5º ano do Curso de Medicina, previamente treinados, da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. As visitas às UBS ocorreram durante os anos de 2005 e 2006, durante as visitas de rotina para consultas ou imunizações e nas quatro campanhas de imunização contra a poliomielite infantil realizadas neste período.

O QE-EISL fase 1 é instrumento formado por 45 perguntas sobre características demográficas, sibilância e seus prováveis fatores de risco (5). Originalmente idealizado em Espanhol, foi traduzido para o Português (cultura brasileira) e validado (8-10). A este questionário foi adicionada uma questão desenvolvida para a população brasileira: “O seu filho usou corticosteroide oral?” (anexo 1)

Os dados obtidos com o QE-EISL – fase 1 foram codificados de forma padrão, transferidos a um banco de dados elaborado no Microsoft Excel® 2000 e analisados estatisticamente com a utilização do SPSS for Windows - versão 13.0.

Os lactentes sibilantes foram separados em grupos levando-se em consideração a frequência da sibilância: menos de três episódios de sibilância, três ou mais episódios de sibilância (sibilantes recorrentes) e seis ou mais episódios de sibilância (sibilantes recorrentes graves). Os que nunca apresentaram sibilância foram denominados não sibilantes.

Os lactentes que apresentaram pelo menos um episódio de sibilância foram analisados quanto à interferência do gênero sobre a frequência da sibilância, os sintomas apresentados, o uso de medicações para sibilância e os diagnósticos de asma, pneumonia e infecções de vias aéreas superiores (IVAS). Os sibilantes com diagnóstico de asma foram avaliados quanto aos fatores de gravidade e tipo de tratamento instituído.

Na dependência das variáveis analisadas, foram empregados testes paramétricos (t de Student) e não-paramétricos (Qui-quadrado, Teste exato de Fisher) e regressão logística. Esta foi utilizada para a análise conjunta dos possíveis fatores de gravidade relacionados à sibilância recorrente e ao diagnóstico prévio de asma, visando determinar os fatores independentemente relacionados ao desfecho. Considerou-se o nível de significância de 0,05 para rejeição da hipótese de nulidade.

Este trabalho foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina – UNIFESP/EPM e da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo (anexos 5 e 6).

Resultados

Foram entrevistados 1054 pais e/ou responsáveis de lactentes entre 12 e 15 meses de vida. Trinta questionários foram preenchidos de forma incorreta, 10 crianças apresentavam cardiopatia ou neuropatia e foram excluídas da amostra. A maioria dos respondedores foram mães (82,1%), seguidos dos pais (10,8%) e de outros familiares (7,1%). Quinhentos e doze lactentes (50,5%) eram do sexo masculino. As características dos lactentes que apresentaram pelo menos um episódio de sibilância, estratificados quanto ao gênero, encontram-se na tabela 1. Os gráficos 1 e 2 apresentam as médias (\pm desvio padrão) do peso ao nascer e peso atual dos lactentes sibilantes.

Entre os lactentes com sibilância, observamos que os meninos apresentaram valores discretamente maiores, e estatisticamente significantes, para peso e estatura ao nascer e aos doze meses de vida, em relação aos dados antropométricos das meninas, como esperado. Não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição da etnia entre os gêneros (dados não apresentados).

Observamos um ou mais episódios de sibilância nos primeiros 12 meses de vida em 467 (46,0%) lactentes, com média de início aos 5,0 ($\pm 3,0$) meses. Duzentos e setenta (26,6%) lactentes apresentaram três ou mais episódios de sibilância (sibilância recorrente). Cem lactentes manifestaram seis ou mais episódios de sibilância (sibilância recorrente grave). A tabela 2 apresenta as características pessoais e clínicas de cada grupo de sibilantes.

Pela análise multivariada, observamos associação independente da sibilância recorrente com o uso de corticosteroide inalatório [Odds Ratio (OR)=2,2;

Intervalo de Confiança 95% (IC95%)=1,1-4,4; $p=0,03$], com os sintomas noturnos frequentes (OR=3,5; IC95%=2,3-5,2; $p<0,001$), com a necessidade do atendimento em pronto socorro (OR=1,6; IC95%=1,1-2,5, $p=0,02$) e com o diagnóstico de pneumonia (OR=3,5; IC95%=1,8-6,6; $p=0,005$). A sibilância recorrente grave foi associada de modo independente aos sintomas noturnos frequentes (OR=2,9; IC95%=1,6-5,2; $p<0,001$), à percepção dos pais da falta de ar (OR=1,8; IC95%=1,1-2,9; $p=0,03$), à hospitalização por sibilância (OR=1,9; IC95%=1,1-3,3; $p=0,03$) e ao diagnóstico de pneumonia (OR=1,8; IC95%=1,1-3,1; $p=0,02$).

Os pais de 35 lactentes (7,5%) referiam conhecimento do diagnóstico médico de asma. A comparação entre as características clínicas dos asmáticos e os demais sibilantes encontra-se na tabela 3. Pela análise multivariada, identificamos associação independente do diagnóstico de asma com o uso de corticosteroide inalatório (OR=2,97; IC95%=1,32-6,69; $p=0,009$), falta de ar durante a crise (OR=4,42; IC95%=1,30-14,95; $p=0,02$) e ter tido seis ou mais episódios de sibilância (OR=2,15; IC95%=1,02-4,52; $p=0,04$).

Entre os responsáveis pelos lactentes sibilantes, 429 (91,9%) responderam à pergunta quanto ao uso de corticosteroide oral e duzentos e nove pais (48,7%) confirmaram o seu uso para sibilância. A avaliação da relação entre o uso de corticosteroide oral como fator associado à maior frequência e gravidade dos episódios de sibilância mostrou não haver associação significativa entre as variáveis.

Discussão

A cidade de São Paulo é um dos centros brasileiros com maiores índices de prevalência de sibilância e asma entre crianças e adolescentes (11,12). No entanto, existem poucos estudos isolados que avaliaram a prevalência da sibilância em lactentes no maior centro urbano da América do Sul. Tal situação

não é diferente em outros grandes centros urbanos brasileiros, bem como nos demais países em desenvolvimento.

Em estudo anterior, a prevalência de sibilância recente (um ou mais episódios nos últimos 12 meses) foi estimada em 14,3% entre crianças de 12 a 23 meses de vida moradoras na cidade de São Paulo (13). Estudo de coorte de nascimento realizado na periferia da zona sul da mesma capital, com indivíduos com risco elevado de desenvolverem asma (pais com atopia) documentou que, aos 30 meses de vida, 52% das crianças participantes apresentavam sibilância recorrente (3). No presente estudo, encontramos prevalência elevada de sibilância em uma amostra representativa da população da região centro-sul da cidade, com pouco menos da metade dos lactentes apresentando pelo menos um episódio de sibilância já no primeiro ano de vida. A variação observada entre os estudos anteriores e o atual pode estar relacionada à falta de padronização dos métodos empregados na identificação dos lactentes, ao tipo de estudo realizado, à definição de sibilância e ao limite da faixa etária estudada.

Entre os sibilantes, houve predomínio de lactentes do gênero masculino, que também apresentaram maior frequência de episódios de pneumonia e utilizaram mais corticosteroide inalatório para tratamento da sibilância do que as meninas (tabela 1). Estudos já demonstraram que o sexo masculino é fator de risco para sibilância na infância, e aponta-se o menor calibre das vias aéreas dos meninos ao nascimento como uma possível explicação para esse fato (1).

Praticamente um em cada quatro lactentes avaliados apresentou sibilância recorrente, definida pelo relato de três ou mais episódios de sibilância no primeiro ano de vida. Este grupo apresentou início mais precoce dos episódios (tabela 2), usou mais corticosteroide inalatório e apresentou sinais de maior gravidade, quando comparado ao grupo com sibilância não recorrente pela análise multivariada. Estudos isolados sugerem que a sibilância recorrente tem maior prevalência e gravidade em países em desenvolvimento do que em países desenvolvidos (4,14,15). É provável que tal fato esteja relacionado a fatores ambientais e às más condições socioeconômicas das populações destas

localidades. Taxas semelhantes de sibilância (45,4%) e de sibilância recorrente (22,6%) em lactentes de mesma faixa etária foram obtidas em Curitiba (PR) (16) e valores bem menores de prevalência de sibilância (28,5%) e sibilância recorrente (14,5%) foram encontrados na Holanda (17), empregando-se o mesmo instrumento e método.

Observamos associação independente do diagnóstico de pneumonia e de ter hospitalizações por pneumonia com a sibilância recorrente e a sibilância recorrente grave. É provável que tenha havido superestimação do diagnóstico de pneumonia nesta amostra, uma vez que as limitações, as dificuldades e as contradições no diagnóstico das doenças infecciosas pulmonares agudas nas crianças são constantes na prática clínica (18). No entanto, não deixa de ser preocupante o elevado percentual de lactentes que apresentou quadro clínico de infecção respiratória com acometimento pulmonar nesta amostra. Segundo o Ministério da Saúde, em 2006, 34,5% das internações hospitalares de menores de um ano de vida, em todo o Brasil, foram causadas por doenças do aparelho respiratório. Em São Paulo, esta mesma taxa foi 34,9% (19). A associação de sibilância e pneumonia em lactentes já é bem conhecida (20), e claramente aponta a sibilância recorrente como um importante problema de saúde pública. Entretanto, no Brasil e em outros países em desenvolvimento, embora a morbimortalidade por infecções respiratórias seja elevada no primeiro ano de vida (21), desconhecia-se até então a verdadeira prevalência da sibilância nesta faixa etária.

A presença de sintomas noturnos, as visitas à emergência, a percepção de falta de ar pelos pais e a hospitalização por sibilância foram muito frequentes entre todos os grupos de sibilantes, com aumento percentual e estatisticamente significativo quanto maior a frequência dos episódios, como era esperado (tabela 2). Os lactentes com sibilância recorrente grave apresentaram a primeira crise precocemente, em média, aos 3 meses de vida (tabela 2), e apesar da sua associação de modo independente aos sinais de gravidade, como a falta de ar durante a crise e a hospitalização por sibilância, somente 18,0% e 3,0% deles receberam, respectivamente, corticosteroide inalado e antileucotrienos como

tratamento específico (tabela 2). Provavelmente isto ocorreu devido ao baixo percentual de sibilantes identificados como asmáticos.

Sabemos que existem dificuldades para diagnosticar a asma no primeiro ano de vida, uma vez que várias doenças podem manifestar-se com episódios recorrentes de tosse e/ou sibilância nesse período (22). No entanto, a asma é a doença crônica respiratória de maior prevalência na infância (22) e a intensidade dos seus sintomas durante os dois primeiros anos de vida está fortemente relacionada ao seu prognóstico tardio (23). Estudo prospectivo realizado por Martinez *et al* observou que a maioria das crianças que apresentaram sibilância na infância, manifestaram os primeiros episódios já no primeiro ano de vida. Destas, metade persistiu com sibilância até os seis anos de vida, sendo consideradas asmáticas (1), apontando para a necessidade do aprimoramento do diagnóstico e do tratamento precoce da asma e da sibilância.

No Brasil, e especialmente no Estado de São Paulo, o termo “asma” é frequentemente substituído pelo termo “bronquite”, quando diz respeito à asma em crianças, introduzindo um viés adicional nas avaliações epidemiológicas (24), que pode ter colaborado para o subdiagnóstico de asma no presente estudo. No entanto, é interessante observar que o diagnóstico de asma também foi muito menos frequente do que a presença de sibilância nos últimos doze meses entre crianças maiores (6 e 7 anos) e adolescentes (13 e 14 anos) brasileiros que participaram do ISAAC (25). Recentemente, ao avaliar diferentes critérios para o diagnóstico de asma em crianças e adolescentes, Wandalsen *et al* demonstraram que o uso do escore global de avaliação do ISAAC (12) e o questionamento sobre sibilos nos últimos 12 meses foram mais fidedignos quando comparados com o questionamento sobre o diagnóstico médico de asma ou bronquite (24).

No presente estudo, os lactentes que receberam o diagnóstico de asma apresentaram mais crises e sinais de gravidade, tiveram mais pneumonia e foram mais hospitalizados do que os demais lactentes sibilantes (tabela 3). Pela regressão logística, observamos associação estatisticamente significativa do diagnóstico de asma com um maior número de crises, com a percepção dos pais

da falta de ar e o uso de corticosteroide inalado. Isto indica que, provavelmente, o diagnóstico médico está limitado às apresentações mais graves da doença. Apesar disso, mesmo havendo indicação formal para o uso de corticosteroide inalado ou antileucotrieno, menos de 40% dos asmáticos receberam o tratamento preconizado. O tratamento da asma na infância é marcado por sua maior complexidade, derivada das dificuldades da adaptação das técnicas inalatórias, dos diferentes fenótipos de pacientes e dos riscos potencialmente mais graves dos efeitos colaterais das medicações (22). Possivelmente, estes aspectos influenciaram o baixo percentual de lactentes sibilantes com tratamento específico neste estudo.

Em contrapartida, praticamente metade dos lactentes sibilantes receberam corticosteroide oral como medicação de alívio das crises. Segundo as diretrizes que norteiam o tratamento da sibilância na infância (22), o uso de corticosteroide oral está preconizado para as crises mais graves de sibilância, porém esta associação não foi observada neste estudo. É possível que esta medicação tenha sido prescrita para o tratamento de quadros mais leves, ou mesmo para tratamento de outras doenças, como a bronquiolite viral, constituindo-se em potencial viés de informação para a gravidade da sibilância nesta população. Além disso, a banalização da prescrição dos corticosteroides orais causa preocupações quanto aos seus possíveis efeitos colaterais, muitas vezes esquecidos. Tal conduta não encontra embasamento científico na literatura especializada no tratamento da sibilância em lactentes e crianças pequenas. Recentemente, estudo comparou uso de prednisolona oral e placebo em pré-escolares que apresentaram sibilância leve a moderada, associada à infecção viral, e não observou diferença na evolução e gravidade dos sintomas entre os grupos (26).

Devido à importância da asma na infância, é fundamental que os lactentes com sibilância recorrente sejam investigados e diagnosticados corretamente desde o primeiro ano de vida. Castro-Rodriguez *et al* propuseram um índice preditivo de asma para lactentes que apresentem três ou mais episódios de sibilância, facilitando a instituição de intervenção precoce (27). Segundo este

índice, a história familiar de asma e a presença de eczema são consideradas critérios maiores e a rinite alérgica, a eosinofilia e a sibilância na ausência de infecções virais são critérios menores. Seria considerado potencialmente asmático o lactente com sibilância recorrente que tivesse um critério maior ou dois menores (27). No entanto, há dificuldades na aplicação desse índice em nosso meio. Em Pelotas (RS), foi realizado estudo de coorte de nascimento para avaliar os padrões de sibilância respiratória e suas associações com variáveis independentes. Seus autores observaram que a história familiar de asma esteve associada à sibilância persistente (aos 4 e 10-12 anos), mas também à sibilância transitória (presente aos 4 anos, mas ausente aos 10-12 anos), não sendo possível separar estes fenótipos por este critério (28). Além disso, o diagnóstico de dermatite atópica muitas vezes é subestimado no Brasil, sobretudo nas formas mais brandas da doença (7), a eosinofilia superior a 4% como critério laboratorial é questionável por sua baixa especificidade em países em desenvolvimento, onde encontramos alta prevalência de parasitoses. Estes dados apontam para a necessidade de estudos locais com o intuito de identificar os diferentes padrões de sibilância, os fatores de risco a eles associados e, principalmente, identificar os lactentes com risco de evoluírem para asma persistente.

Consideramos que o uso de questionário com perguntas que dependem da memória dos pais seja uma limitação deste estudo. Sabe-se que os sibilos podem ser confundidos com outros sons respiratórios, levando à sub ou superestimação da verdadeira prevalência da sibilância (29,30). No entanto, estudos utilizando questionários escritos mostram que os pais são capazes de lembrar-se de eventos comuns e doenças como a asma, o uso de medicação e apresentam percepção de sintomas com bons níveis de acurácia (31,32).

Concluimos que a prevalência da sibilância no primeiro ano de vida dos lactentes da região centro-sul de São Paulo é alta, tem início precoce, apresenta alta morbidade com aproximadamente 27% deles manifestando quadros recorrentes com maior morbidade e gravidade, maior frequência de pneumonia e necessitando de atenção especializada. Os lactentes com diagnóstico médico de

asma apresentaram crises mais frequentes e graves, no entanto menos da metade recebeu tratamento específico para asma. Os elevados índices de prevalência de sibilância, associados aos baixos índices de diagnóstico de asma e à adoção de condução terapêutica diversa da preconizada para estes casos, indicam a importância desta condição na infância, e reforçam a necessidade de medidas de saúde pública voltadas para esta população.

Referências Bibliográficas

- 1.Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med. 1995;332(3):133-8.
- 2.Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2007;62(9):758-66.
- 3.Rullo VE, Arruda LK, Cardoso MR, Valente V, Zampolo AS, Nóbrega F, et al. Respiratory Infection, Exposure to Mouse Allergen and Breastfeeding: Role in Recurrent Wheezing in Early Life. Int Arch Allergy Immunol. 2009;150(2):172-178.
- 4.Gergen PJ, Mullally DI, Evans R, 3rd. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. Pediatrics. 1988;81(1):1-7.
- 5.Mallol J, Garcia-Marquez L. Documento explicativo del EISL. On-line. [periódico on-line] 2006. [citado 2007 Jan 17]: [6 telas]. Disponível em URL: <http://www.respirar.org/eisl/index.htm>.
- 6.Solé D, Yamada E, Vana AT, Costa-Carvalho BT, Naspitz CK. Prevalence of asthma and related symptoms in school-age children in Sao Paulo, Brazil--International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC). J Asthma. 1999;36(2):205-12.
- 7.Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) Fase 3. J Pediatr (Rio J). 2006;82(5):341-6.
- 8.Chong Neto HJ, Rosário N, Dela Bianca AC, Solé D, Mallol J. Validation of a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18(1):86-7.

- 9.Mallol J, Garcia-Marcos L, Aguirre V, Martinez-Torres A, Perez-Fernandez V, Gallardo A, et al. The International Study of Wheezing in Infants: questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(1):44-50.
- 10.Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Mallol J, et al. International Study of Wheezing in Infants (EISL): validation of written questionnaire for children aged below 3 years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):35-42.
- 11.Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(6):439-44.
- 12.Solé D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11(2):123-8.
- 13.Benicio MH, Ferreira MU, Cardoso MR, Konno SC, Monteiro CA. Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ*. 2004;82(7):516-22.
- 14.Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(3):555-62.
- 15.Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(5):257-63.
- 16.Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D, Mallol J. Prevalência de sibilância recorrente em lactentes. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4):357-62.
- 17.Visser CAN, Garcia-Marcos L, Eggink J, Brand PLP. Prevalence and risk factors of wheeze in Dutch infants in their first year of life. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:149-156.
- 18.Sarria E, Fischer GB, Lima JA, Menna Barreto SS, Flores JA, Sukiennik R. Concordância no diagnóstico radiológico das infecções respiratórias agudas baixas em crianças. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(6):497-503.
- 19.Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Hospitalizações. Serviço de Vigilância Sanitária. DATASUS. 2006. [citado em 10/11/09] [1 tela] Disponível em URL:<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2007/d13>.

- 20.Pereira JC, Escuder MM. Susceptibilidade de crianças asmáticas a doenças respiratórias. *Rev Saúde Publica*.1997;31(5):441-7.
- 21.Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade. Serviço de Vigilância Sanitária. DATASUS. 2005.
- 22.Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
- 23.Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax*. 2008;63(1):8-13.
- 24.Wandalsen NF, Gonzalez C, Wandalsen GF, Solé D. Avaliação de critérios para o diagnóstico de asma através de um questionário epidemiológico. *J Bras Pneumol*. 2009;35(3):199-205.
- 25.Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): o que nos ensinou? *J. bras. pneumol*. [online]; 2005. p. 2.
- 26.Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med*. 2009;360(4):329-38.
- 27.Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
- 28.Muiño A, Menezes AM, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Padrões de sibilância respiratória do nascimento até o início da adolescência: coorte de Pelotas (RS) Brasil, 1993-2004. *J Bras Pneumol*. 2008;34(6):347-55.
- 29.Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, Simpson EJ, Shiell NA, Primhak RA, et al. Survey of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child*. 2001;84(1):35-39.
- 30.Cane RS, McKenzie SA. Parents' interpretations of children's respiratory symptoms on video. *Arch Dis Child*. 2001;84(1):31-34.
- 31.Guyatt GH, Juniper EF, Griffith LE, Feeny DH, Ferrie PJ. Children and adult perceptions of childhood asthma. *Pediatrics*. 1997;99(2):165-8.
- 32.Pless CE, Pless IB. How well they remember. The accuracy of parent reports. *Arch Pediatr Adolesc Med*.1995;149(5):553-8.

Tabela 1 – Características clínicas dos lactentes que sibilaram pelo menos uma vez no primeiro ano de vida discriminados quanto ao gênero (n=467)

Característica	Masculino n = 259 (%)	Feminino n = 208 (%)	Total n = 467 (%)	p [§]
Três ou mais episódios de sibilância	159 (61,4)	111 (53,4)	270 (57,8)	0,1
Seis ou mais episódios de sibilância	57 (22,0)	43 (20,7)	100 (21,4)	0,8
Uso de beta-agonista inalatório	218 (84,2)	184 (88,5)	402 (86,1)	0,2
Uso de corticosteroide inalatório	37 (14,3)*	17 (8,2)	54 (11,5)	0,04
Uso de antileucotrieno	10 (3,9)	2 (0,9)	12 (2,5)	0,09
Uso de corticosteroide oral	123 (47,5)	86 (41,3)	209 (44,7)	0,2
Despertar noturno algumas vezes	166 (64,1)	124 (59,6)	290 (62,0)	0,4
Consulta em serviço de urgência	169 (65,2)	129 (62,0)	298 (63,8)	0,5
Percepção de falta de ar pelos pais	132 (50,1)	95 (45,7)	227 (48,6)	0,3
Hospitalização por bronquite	53 (20,5)	39 (18,8)	92 (19,6)	0,7
Diagnóstico de asma	24 (9,3)	11 (5,3)	35 (7,4)	0,1
Pneumonia	92 (35,5)*	52 (25,0)	144 (30,8)	0,02
Hospitalização por pneumonia	43 (16,6)	28 (13,5)	71 (15,2)	0,4

§ Teste exato de Fisher ou Quiquadrado; * valores significantes

Tabela 2 – Características pessoais e clínicas dos lactentes segundo o número de episódios de sibilância apresentados no primeiro ano de vida (n=467)

Variáveis	Três episódios/ano			Seis episódios/ano		
	Menos n=197(%)	Igual ou mais n=270(%)	p [§]	Menos n=367(%)	Igual ou mais n=100(%)	p [§]
Sexo masculino	100 (21,4)	159 (34,0)	0,08	202 (43,3)	57 (57,0)	0,8
Peso ao nascimento (kg) [¥]	3,2 ± 0,6	3,1 ± 0,6	0,06	3,2 ± 0,6*	3,0 ± 0,6	0,01
Peso atual (kg) [¥]	10,1 ± 1,5	10,3 ± 1,4	0,2	10,2 ± 1,5	10,5 ± 1,4*	0,03
Estatura ao nascimento (cm) [¥]	48,0 ± 3,4	47,9 ± 3,2	0,4	48,0 ± 3,4	47,9 ± 3,1	0,6
Estatura atual (cm) [¥]	75,3 ± 5,9	74,9 ± 4,3	0,6	75,1 ± 5,3	75,1 ± 3,6	0,9
Idade início sibilância (meses) [*]	6,2 ± 3,4*	4,1 ± 2,5	<0,001	5,5 ± 3,1*	3,3 ± 2,3	<0,001
Negro/mulato	68 (14,6)	87 (18,6)	0,7	124 (26,5)	31 (31,0)	0,6
Uso de beta-agonista inalatório	162 (82,2)	240 (88,9)*	0,04	310 (84,5)	92 (92,0)*	0,07
Uso de corticosteroide inalatório	13 (6,6)	41 (15,2)*	0,007	36 (9,8)	18 (18,0)*	0,04
Uso de antileucotrieno	4 (2,0)	8 (2,9)	0,7	9 (2,5)	3 (3,0)	0,7
Uso de corticosteroide oral	81 (41,1)	127 (47,0)	0,2	47 (12,8)	48 (48,0)	0,9
Despertar noturno algumas vezes	88 (44,7)	202 (74,8)*	<0,001	207 (56,4)	83 (83,0)*	<0,001
Consulta em serviço de urgência	105 (53,3)	193 (71,5)*	<0,001	218 (59,4)	80 (80,0)*	<0,001
Percepção de falta de ar pelos pais	83 (42,1)	144 (53,3)*	0,02	159 (43,3)	68 (68,0)*	<0,001
Hospitalização por sibilância	30 (15,2)	62 (23,0)*	0,04	55 (11,8)	37 (37,0)*	<0,001
Diagnóstico de asma	7 (3,5)	28 (10,4)*	0,007	20 (5,4)	15 (15,0)*	0,002
Pneumonia	40 (20,3)	104 (38,5)*	<0,001	94 (25,6)	50 (50,0)*	<0,001
Hospitalização por pneumonia	25 (12,7)	46 (17,0)	0,2	43 (11,7)	28 (28,0)*	<0,001

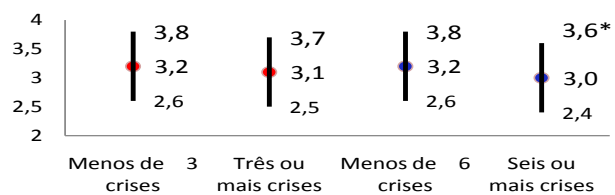
§ - Quiquadrado ou Fisher; * valores significantes; ¥ - Teste t Student (média ± desvio padrão)

Tabela 3 - Características pessoais e clínicas dos lactentes com e sem diagnóstico médico de asma (n=467)

Características	Asmático n=35 (%)	Não asmático n=432 (%)	p [‡]
Sexo masculino	24 (68,6)	235 (54,4)	0,1
Uso de beta-agonista inalatório	35 (100,0)*	367 (85,0)	0,008
Uso de corticosteroide inalatório	11 (31,4)*	43 (10,0)	<0,001
Uso de antileucotrieno	3 (8,6)	9 (2,1)	0,06
Uso de corticosteroide oral	22 (62,9)*	187 (43,3)	0,03
Pneumonia	17 (48,6)*	127 (29,4)	0,02
Hospitalização por pneumonia	11 (31,4)*	60 (13,9)	0,01
Seis ou mais episódios de sibilância	15 (42,9)*	85 (19,7)	0,004
Três ou mais episódios de sibilância	28 (80,0)*	242(56,0)	0,007
Sintomas noturnos	29 (82,9)*	261 (60,4)	0,01
Consulta em serviço de urgência	32 (91,4)*	266 (61,6)	<0,001
Percepção de falta de ar pelos pais	26 (74,3)*	201 (46,5)	0,002
Hospitalização por sibilância	16 (45,7)*	76 (17,6)	<0,001

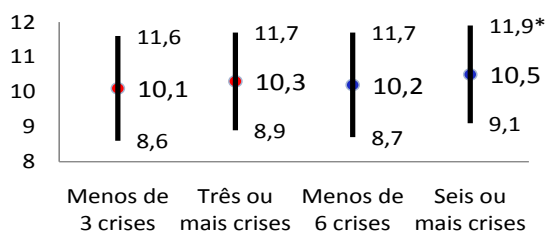
[‡] - Teste exato de Fisher; * valores significantes

Gráfico 1 - Peso ao nascer (Kg) dos lactentes sibilantes estratificados quanto ao número de episódios de sibilância (n=467)



*p<0,05

Gráfico 2 - Peso atual (Kg) dos lactentes sibilantes estratificados quanto ao número de episódios de sibilância (n=467)



*p<0,05

6 Artigo 2

“Fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida em lactentes da região centro-sul do município de São Paulo”

“Risk factors for wheezing disorders in the first year of life in infants in the southern region of São Paulo (SP), Brazil”

Ana Caroline C. Dela Bianca¹

Gustavo F. Wandalsen²

Javier Mallol³

Dirceu Solé⁴

¹ Aluna do Doutorado do Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP- EPM), São Paulo – SP, Brasil

² Doutor em Ciências pelo Curso de Pós-Graduação em Pediatria da UNIFESP-EPM, São Paulo – SP, Brasil

³ Professor Titular de Pneumologia Pediátrica do Hospital CRS El Pino, Universidade de Santiago, Chile

⁴ Professor Titular, Livre Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM, São Paulo - SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Ana Caroline C. Dela Bianca
R dos Otonis nº 719/725 Vila Clementino
São Paulo – SP CEP 04025-002
Fone: 11 5084-0285 Fax: 11 5576-4426
E-mail: dra_ana_caroline@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Nada a declarar.

Resumo

Objetivo: Identificar os fatores de risco associados à sibilância, sibilância recorrente (três ou mais episódios) e sibilância recorrente grave (seis ou mais episódios), no primeiro ano de vida, em lactentes que residem na região centro-sul da cidade de São Paulo, utilizando o protocolo padronizado do Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes (EISL) – fase 1. **Casuística e Método:** Pais de lactentes que procuraram unidades básicas de saúde da região centro-sul de São Paulo para procedimentos de rotina e campanhas de imunização, entre março de 2005 e agosto de 2006, responderam o questionário escrito do EISL. **Resultados:** Mil e quatorze pais ou responsáveis responderam corretamente o questionário. Os fatores associados de modo independente ao risco de sibilância pelo menos uma vez foram: gênero masculino, ter tido pneumonia, hospitalização por pneumonia, mãe asmática, frequentar creche, presença de tabagismo, cão no domicílio atualmente, carpete, mofo no domicílio, alergia de pele, ter apresentado mais de cinco infecções de vias aéreas superiores (IVAS) e a primeira IVAS antes dos seis meses de vida. A presença de outro animal que não cão ou gato no domicílio e a raça branca foram fatores protetores para sibilância no primeiro ano de vida. Foram significativamente associados à sibilância recorrente: ter tido pneumonia, ter gato em casa atualmente, consumir alimentos industrializados diariamente, ter apresentado mais de cinco IVAS no primeiro ano de vida e ter tido a primeira IVAS antes dos seis meses de vida. Para sibilância recorrente grave, observamos como fatores de risco: ter tido pneumonia, consumir alimentos industrializados diariamente e ter apresentado mais de cinco IVAS no primeiro ano de vida, e como fator protetor, o parto cesariano. **Conclusões:** A maioria dos fatores associados à sibilância é passível de prevenção ou controle. Estudos prospectivos sobre a evolução da sibilância, principalmente naquelas crianças com sibilância mais grave, são necessários para analisar o impacto destes fatores de risco e o efeito de medidas preventivas em longo prazo.

Palavras-chave: lactente, sibilo, asma, fatores de risco

Abstract

Objectives: To study the risk factors for wheezing disorders, recurrent wheezing (three or more episodes) and severe recurrent wheezing (six or more episodes) in the first year of life, in infants living in the southern region of São Paulo, Brazil, employing the standardized protocol of the “*Estudio Internacional de sibilancia en lactentes*” (EISL) – phase 1. **Methods:** Parents of infants attended for routine evaluation and immunization in public health centers were interviewed in southern São Paulo city. All answered the standardized EISL’s written questionnaire between March 2005 and August 2006. **Results:** In this study, 1014 parents or caregivers completed the questionnaire correctly. Factors independently associated with risk of wheezing at the first year of life were: male gender, history of previous pneumonia, hospitalization due to pneumonia, asthmatic mother, attending day care, exposure to tobacco smoke, presence of dog, carpet or mold at home, skin allergy, more than five upper respiratory infections (URI) and first URI before six months of life. Presence of other pet, but not dog or cat, and white skin were protective for wheezing. History of previous pneumonia, daycare attendance, consumption of processed food, presence of a cat at home, to have had more than five URI episodes and a first URI before the age of sixth month were risk factors significantly associated with recurrent wheezing. For severe recurrent wheezing, the associated factors were: history of previous pneumonia, consumption of processed food daily and to have had more than five URI episodes in the first year of life and cesarean were protective factors. **Conclusions:** Most of these risk factors for wheezing could be avoided or controlled. Prospective studies about wheezing, especially in children with severe presentation, are needed to analyze the impact of these risk factors and the effect of preventive actions in the future.

Key words: infant, wheezing, asthma, risk factors

Introdução

As doenças que cursam com sibilância na infância apresentam alta morbidade em todo o mundo (1-4) e são responsáveis pela utilização elevada de recursos de saúde (5,6). O primeiro ano de vida é um período crítico para o desenvolvimento do sistema imunológico, e é também quando ocorre a exposição inicial a diversos estímulos ambientais e infecciosos. Ainda neste mesmo período, a maioria dos lactentes que apresentam sibilância na infância já manifesta os seus primeiros episódios (7). Boa parte destes lactentes apresenta elevada frequência e gravidade da sibilância, sendo muito importante a identificação dos fatores a ela associados, uma vez que medidas de prevenção e intervenção precoces para o seu controle poderiam ser instituídas, proporcionando melhor qualidade de vida para estes indivíduos.

Diversos estudos realizados em países desenvolvidos apontam o gênero masculino (7,8), os antecedentes pessoais e familiares de atopia (7,9), a raça negra (10), a sensibilização a alérgenos (11,12), a função pulmonar reduzida ao nascimento (13,14), o tabagismo passivo (15,16), a exposição aos alérgenos domiciliares (17,18), as infecções respiratórias (19,20) e a condição socioeconômica desfavorável (1,8) como os principais fatores de risco para sibilância e asma em lactentes.

Apesar da prevalência da sibilância em lactentes parecer maior nos países em desenvolvimento (1,6), não existem estudos padronizados nestes países que confirmem que esta taxa é mais elevada que a dos países desenvolvidos e que apontem quais seriam os fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida nessas populações. Neste contexto, surgiu o estudo multicêntrico internacional *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactentes* (EISL), do qual participaram países da América Latina, Holanda e Espanha. O EISL foi desenvolvido para estudar o impacto da sibilância em lactentes no primeiro ano de vida e determinar a sua prevalência e os fatores de risco a ela associados em sua primeira fase (21). No Brasil, oito centros participam deste estudo, sendo um deles a região centro-sul da cidade de São Paulo. Pela aplicação de questionário escrito, validado para

os idiomas Espanhol e Português (22,23), pais de lactentes com idades entre 12 e 15 meses responderam 45 questões sobre características demográficas, sintomas respiratórios (entre eles a sibilância), uso de medicações, diagnósticos médicos, e possíveis fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida (21).

O objetivo deste estudo foi identificar fatores de risco para sibilância, sibilância recorrente (três ou mais episódios) e sibilância recorrente grave (seis ou mais episódios), no primeiro ano de vida, em lactentes que vivem na região centro-sul da cidade de São Paulo, utilizando o protocolo padronizado do EISL.

Casuística e Método

Nove unidades básicas de saúde (UBS), sorteadas entre as 60 UBS dos bairros da região centro-sul de São Paulo, foram visitadas semanalmente. Nelas, pais ou responsáveis de lactentes entre 12 e 15 meses de vida, que as procuraram para consultas ou imunização de rotina e durante as quatro campanhas de imunização contra a poliomielite infantil, nos anos de 2005 e 2006 foram convidados a participarem. Os pais e/ou responsáveis pelas crianças foram informados sobre os objetivos da pesquisa e os que concordaram, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 4) e em seguida foram entrevistados por pediatras ou alunos do 5º ano do Curso de Medicina, previamente treinados, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Os lactentes cujos pais informaram terem doenças crônicas, capazes de repercutirem sobre o sistema respiratório (neuropatias, miopatias, cardiopatias, doenças genéticas e malformações graves) foram excluídos do estudo, assim como os questionários com preenchimento inferior a 90% das perguntas.

O questionário do EISL (QE-EISL) – fase 1 constitui-se em um instrumento formado por 45 perguntas sobre características demográficas, sibilância e seus prováveis fatores de risco (21). Originalmente idealizado em Espanhol, foi traduzido para o Português (cultura brasileira) e validado (22-24). A este

questionário foi adicionada uma questão desenvolvida para a população brasileira: “O seu filho usou corticosteróide oral?” (anexo 1)

Os dados obtidos com o QE-EISL foram codificados de forma padrão e transferidos a um banco de dados elaborado no Microsoft Excel® 2000 e analisados estatisticamente com a utilização do SPSS for Windows - versão 13.0. Os lactentes sibilantes foram separados em grupos levando-se em consideração a frequência da sibilância: menos de três episódios de sibilância, três ou mais episódios de sibilância (sibilantes recorrentes) e seis ou mais episódios de sibilância (sibilantes recorrentes graves). Os que nunca apresentaram sibilância foram denominados não sibilantes.

Foram empregados testes não paramétricos (Qui-quadrado, Teste exato de Fisher) e regressão logística. Esta foi utilizada para a análise conjunta dos possíveis fatores de risco relacionados às variáveis escolhidas, visando determinar os fatores independentemente relacionados ao desfecho. No modelo inicial foram incluídos todos os possíveis fatores de risco. Foram realizadas análises de regressão sucessivas, retirando-se progressivamente do modelo as variáveis não significantes conforme o valor de significância (*Backward elimination in Linear Regression*). Considerou-se 5% o nível de rejeição para a hipótese de nulidade.

Este trabalho foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM e da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo (anexos 5 e 6).

Resultados

Foram entrevistados 1054 pais e/ou responsáveis de lactentes com idades entre 12 e 15 meses de vida. Trinta questionários foram preenchidos de forma incorreta, 10 crianças apresentavam cardiopatia ou neuropatia e foram excluídas da amostra. Quinhentos e doze lactentes (50,5%) eram do gênero masculino. Entre os 1014 lactentes incluídos no estudo, 467 (46%) apresentaram um ou mais episódios de sibilância nos primeiros 12 meses de vida, 270 sibilantes (26,6%)

apresentaram três ou mais episódios (sibilância recorrente) e destes, 100 (37,0%) apresentaram seis ou mais episódios de sibilância (sibilância recorrente grave). Oitenta (17,1%) lactentes sibilantes tinham pelo menos um familiar direto (pai, mãe, irmãos) com asma, sendo 48 (10,3%) sibilantes recorrentes.

A análise univariada dos possíveis fatores de risco para sibilância pelo menos uma vez encontra-se na tabela 1. Destacamos que as variáveis relacionadas às infecções respiratórias (pneumonia, hospitalização por pneumonia, ter apresentado mais de cinco infecções de vias aéreas superiores (IVAS) por ano e primeira IVAS antes do sexto mês de vida) e aos antecedentes familiares de asma foram duas vezes mais frequentes entre os sibilantes, enquanto a imunização atualizada e o aleitamento materno exclusivo por, no mínimo, seis meses, foram identificados como fatores de proteção. A análise multivariada identificou os seguintes fatores como associados de modo independente ao risco de sibilância pelo menos uma vez: gênero masculino, ter tido pneumonia, hospitalização por pneumonia, mãe asmática, frequentar creche, tabagismo passivo, exposição a cão, ter carpete e mofo no domicílio, alergia de pele, ter apresentado mais de cinco infecções de vias aéreas superiores e a primeira IVAS antes dos seis meses de vida (tabela 2). A raça branca e a presença de outro animal (que não cão ou gato) no domicílio foram identificadas como fatores de proteção contra sibilância (tabela 2).

Foram significativamente associados à sibilância recorrente: ter tido pneumonia, ter gato em casa atualmente, consumir alimentos industrializados diariamente, ter apresentado mais de cinco IVAS no primeiro ano de vida e ter tido a primeira IVAS antes dos seis meses de vida (tabela 3). Na análise multivariada dos fatores para sibilância recorrente grave, observamos como fatores de risco significativamente associados: ter tido pneumonia, consumir alimentos industrializados diariamente e ter apresentado mais de cinco IVAS no primeiro ano de vida. Nesta mesma análise, o parto cesariano foi um fator protetor contra a sibilância grave (tabela 4). A análise multivariada para a sibilância recorrente, na presença de antecedentes

familiares de asma, não identificou nenhum fator associado a esta condição (dados não apresentados).

Discussão

Neste estudo, foi possível analisar a relação entre os principais fatores associados à sibilância na infância e as diferentes apresentações desta condição no primeiro ano de vida: sibilância alguma vez, sibilância recorrente e sibilância recorrente grave. Devido ao grande leque de dados obtidos, discorreremos aqui sobre os principais achados, dividindo-os em fatores genéticos e ambientais.

Entre os fatores genéticos, observamos que o gênero masculino foi um dos fatores de risco para sibilância alguma vez (tabelas 1 e 2). Esta maior prevalência de sibilância e asma na infância entre os meninos já foi observada por diversos autores (11,25,26), e tem sido justificada pelo menor calibre das vias aéreas dos meninos em relação ao tamanho dos pulmões nessa fase da vida (27). Os meninos apresentam fluxos expiratórios forçados, em média, 20% menores do que as meninas durante o primeiro ano de vida, quando estes parâmetros são corrigidos pela estatura (28). Este fator, entretanto, não permaneceu como fator de risco para os lactentes com sibilância recorrente e sibilância recorrente grave.

Embora tenhamos observado proporção significativamente maior de lactentes sibilantes entre os de raça negra/mulatos (tabela 1), e a raça branca identificada como um fator protetor contra a sibilância (tabela 2), não houve predomínio de crianças da raça negra/mulatos entre os sibilantes recorrentes. Em países desenvolvidos, as maiores prevalências e morbidades de sibilância e asma ocorrem entre crianças negras, particularmente as que moram em grandes centros urbanos e possuem baixo nível socioeconômico (10,29,30). Portanto, é necessário inserir a saúde da criança dentro do contexto sociocultural e econômico de cada grupo étnico, e reconhecer que potenciais explicações para diferenças observadas não necessariamente se refiram à etnia, ainda mais quando ela é definida pelo próprio paciente, como é o caso desta análise. Contribui como fator limitante para

a avaliação da influência da raça neste estudo, a dificuldade em identificar, com precisão, a que grupo étnico pertence os indivíduos nascidos em países com índices elevados de miscigenação, como o Brasil. Além disso, a ausência da avaliação da condição socioeconômica desta amostra constituiu uma limitação para a adequada identificação do fator de maior peso nessa análise: raça ou nível socioeconômico.

Ainda com relação aos fatores genéticos, observamos que o relato de antecedentes familiares de asma, rinite e dermatite atópica foram mais frequentes entre os sibilantes (tabela 1). Vários estudos sobre sibilância na infância apontam a asma materna como um importante fator de risco para sibilância precoce e persistente (25,31), porém no atual estudo, menos de 10% dos lactentes sibilantes apresentaram história materna de asma, tendo sido considerada fator de risco independente apenas para sibilância alguma vez (tabela 2). É consenso entre os estudos realizados em países desenvolvidos, que a história parental de asma seja um dos principais fatores de risco para o diagnóstico de asma entre os lactentes sibilantes (7,9). No entanto, em nosso meio, a coorte de Pelotas demonstrou que a história familiar de asma esteve presente entre as crianças com sibilância transitória (até os quatro anos de vida) e persistente (do nascimento aos 10-12 anos) de forma semelhante (32). No presente estudo, a análise dos lactentes com sibilância recorrente, estratificados quanto à presença ou não de antecedentes familiares de asma, não identificou diferença estatisticamente significativa para os demais fatores associados à sibilância, entre eles, o diagnóstico médico de asma (dados não apresentados). Provavelmente, a asma é subdiagnosticada na população brasileira, e além disso, o termo “asma” é frequentemente substituído por outros termos como “bronquite”, introduzindo um viés adicional nas avaliações epidemiológicas (33). Estes achados sugerem a necessidade de estudos em longo prazo na população brasileira, para identificar os fatores associados aos fenótipos de sibilância no primeiro ano de vida observados neste estudo: sibilantes recorrentes, sibilantes recorrentes graves e asmáticos.

Apesar das evidências da participação genética na expressão da sibilância, há grande heterogeneidade do seu efeito sobre os diversos fenótipos (26), havendo pais asmáticos com filhos sem asma e vice-versa (34). Portanto, é inegável a necessidade da existência de interação entre os fatores genéticos e ambientais para o desenvolvimento da sibilância e da asma (15,35,36).

Em nosso estudo, diversos fatores ambientais foram associados à sibilância. Entre os fatores infecciosos, verificamos associação significativa com a hospitalização por pneumonia e sibilância (tabelas 1 e 2) e o passado desta doença com a sibilância recorrente e recorrente grave (tabelas 3 e 4). Por se tratar de um estudo transversal, não temos elementos para caracterizar a sibilância como fator desencadeante ou consequente das infecções pulmonares, mas podemos apontar a pneumonia como um marcador de sibilância, de sibilância recorrente e de sibilância recorrente grave em lactentes. Em geral, os fatores de risco para infecções respiratórias, asma e sibilância em lactentes e crianças de localidades em desenvolvimento são similares, portanto, estima-se que taxas elevadas de infecção respiratória aguda em vias aéreas inferiores sejam esperadas em crianças asmáticas e sibilantes desde fase precoce da vida (6).

Outro ponto observado em nosso estudo foi a maior frequência de início precoce (antes dos seis meses de vida) das IVAS entre os lactentes sibilantes (tabela 2) e sibilantes recorrentes (tabela 3), que também apresentaram maior associação às IVAS no primeiro ano de vida (tabela 2), assim como os sibilantes recorrentes graves (tabela 4). A associação frequente de sibilância e infecções respiratórias de vias aéreas superiores e inferiores é bem conhecida. Os rinovírus humanos, o vírus sincicial respiratório (VSR) e outros (Metapneumovírus, Parainfluenzavírus) (37,38) são causa comum de sintomas respiratórios em lactentes (39,40). Vários estudos confirmam a associação entre infecção respiratória pelo VSR e a sibilância na infância (41-44). Mais recentemente, estudos prospectivos avaliaram a relação entre infecções virais de vias aéreas em lactentes com pais atópicos e alto risco para desenvolver asma, e identificaram que a infecção pelo rinovírus, no primeiro ano de vida é um fator de risco

equivalente (45) ou mais importante do que a infecção pelo VSR (35,46,47) para desenvolvimento de sibilância na idade pré-escolar e asma na idade escolar.

Em nosso meio, o estudo de coorte em Ribeirão Preto (SP) observou que infecções respiratórias virais e história familiar de alergia foram fatores de risco independentemente associados à sibilância em crianças menores de dois anos de idade (20). É provável que o contato precoce com outras crianças favoreça a exposição aos agentes infecciosos, principalmente virais, levando à sibilância precoce e transitória. No presente estudo observamos que a entrada na creche no primeiro ano de vida foi associada à sibilância, havendo maior proporção de sibilantes entre os que iniciaram precocemente a frequência à creche (tabela 1). Outros estudos demonstraram que ter irmãos e frequentar creche foram fatores de risco para sibilância transitória e fatores protetores contra sibilância tardia (18,31,48).

Evidências atuais sugerem que mecanismos diferentes e aparentemente contraditórios relacionados à função (7,49) e ao desenvolvimento pulmonar (42), bem como à resposta imunológica (50) podem explicar a associação entre infecções pulmonares virais no início da vida e sibilância ou asma subsequente. No entanto, os mecanismos que envolvem esta associação não estão bem elucidados e são necessários mais estudos para explicar porque todas as crianças entram em contato com inúmeros vírus em seus períodos de transmissão, várias são infectadas, mas nem todas evoluem com sibilância. Possivelmente, a interação dos diversos fatores de risco genéticos e ambientais, aos quais os lactentes são expostos desde a gestação, interfira no desfecho da infecção viral. Esta interação foi observada por Bradley *et al*, ao acompanharem lactentes menores de um ano de vida após a primeira internação por bronquiolite grave por VSR. Eles observaram que esta condição seria modificada pela exposição à fumaça de cigarro pós-natal, atopia materna e idade do lactente, mas não encontraram a mesma influência pelos níveis de alérgenos do ambiente doméstico (51).

Também foram mais frequentemente relatados entre os sibilantes o tabagismo passivo, o tabagismo materno e na gestação (tabela 1). Estudos apontam a exposição pré-natal à fumaça de cigarro como um fator de risco para sibilância recorrente no primeiro ano de vida (3,16) e para o diagnóstico médico de asma nos dois primeiros anos de vida (16). Ela também está mais associada à sibilância persistente (31) e à deterioração permanente da função pulmonar (52,53). Em nosso meio, diversos estudos com escolares e adolescentes identificaram o tabagismo passivo como um dos fatores de risco para a asma (54-56). Na análise multivariada do presente estudo, a exposição à fumaça de cigarro no domicílio foi fator de risco independente e significativa para a sibilância no primeiro ano de vida (tabela 2). Não há dúvidas de que a exposição à fumaça de cigarro pré e/ou pós-natal é um dos fatores de risco mais importantes para sibilância em lactentes. Esta associação é confirmada por diversos estudos em todo o mundo, inclusive em nosso meio (16,57-59). Ela também é um dos poucos fatores de risco que podem ser evitados e controlados pelos pais dos lactentes.

Não verificamos relação entre a exposição a animais ao nascimento e sibilância, mas a presença de cão aos doze meses de vida foi associada de modo significativo à sibilância alguma vez (tabela 2) e a presença de gato aos doze meses de vida no domicílio foi associada à sibilância recorrente (tabela 3). Por outro lado, observamos que a presença de outros animais (que não cão ou gato) aos doze meses de vida foi um fator protetor contra o desenvolvimento da sibilância (tabela 2). Em relação à exposição a animais domésticos, os dados disponíveis são conflitantes quanto ao risco ou proteção para a sibilância (60-63). É provável que, entre as crianças, exista uma relação entre a idade da exposição aos alérgenos e a predisposição genética para atopia e sibilância, uma vez que os estudos encontraram perfis diferentes de risco para sibilância em idades diferentes em crianças expostas aos alérgenos de animais.

No presente estudo, a presença de carpete e mofo também foi associada à sibilância recorrente (tabela 2). Diversos estudos confirmam a associação entre a exposição precoce a fungos e umidade e a presença de sibilância no primeiro ano

de vida (64-68). Encontramos ainda que o relato de alergia de pele entre os lactentes esteve associado com a sibilância (tabela 2). No entanto, esta pergunta se referia a diversas dermatoses muito frequentes no primeiro ano de vida, como a dermatite das fraldas e a alergia a picadas de insetos, não sendo possível avaliar corretamente a relação entre a sibilância e o desenvolvimento da dermatite atópica neste estudo.

Observamos ainda associação inversa entre o aleitamento materno por seis meses ou mais e a ocorrência de sibilância (tabela 1), enquanto o consumo diário de alimentos industrializados esteve associado de modo independente à sibilância recorrente e à sibilância grave no primeiro ano de vida (tabelas 2 e 3). Estudos anteriores apontam dados semelhantes a estes achados (69,70). No entanto, revisões de pesquisas que avaliaram a influência da alimentação durante a gestação, a lactação e o primeiro ano de vida no desenvolvimento de sibilância e atopia na infância, indicam que, no momento, há controvérsias quanto ao efeito protetor do aleitamento materno exclusivo e da introdução tardia de sólidos para o desenvolvimento de sibilância, atopia ou eczema em lactentes jovens com risco para atopia (71-73). Por outro lado, o aleitamento materno parece diminuir a frequência dos episódios de sibilância em lactentes, os quais geralmente estão associados a infecções respiratórias (71). Devido à grande relevância deste assunto em todo o mundo, consideramos que os dados aqui obtidos apontam para a necessidade de mais pesquisas que avaliem a relação em longo prazo entre o aleitamento materno, o consumo de alimentos industrializados e a sibilância.

O parto cesariano foi encontrado como fator protetor para o desenvolvimento de sibilância grave nesta população (tabela 4). Estudos que avaliaram a associação entre o tipo de parto e o desenvolvimento de sibilância e atopia na infância produziram resultados inconsistentes até o momento (74-78). Este assunto requer mais pesquisas, particularmente devido ao contínuo aumento dos partos cesarianas em todo o mundo, inclusive no Brasil (79).

No presente estudo, não avaliamos a relação entre os fatores de risco e a resposta ao tratamento instituído para sibilância, devido ao tipo de análise

transversal. Consideramos que o uso de questionário com perguntas que dependem da memória dos pais possa ter influência na coleta dos dados, mas o intervalo de 12 meses tem sido descrito como seguro quando se deseja medir doenças crônicas que necessitam de tratamento (80). Alguns estudos relatam que os pais podem confundir sibilos com outros sons respiratórios, o que induziria a sub ou superestimação da verdadeira prevalência da sibilância (81,82). No entanto, outros estudos mostraram que, utilizando questionários escritos, os pais são capazes de lembrar-se de doenças como a asma, uso de medicação e apresentam percepção de sintomas com bons níveis de acurácia (83-86).

Em conclusão, existem diversos fatores associados à sibilância no primeiro ano de vida. Em sua maioria, são fatores ambientais e infecciosos passíveis de prevenção ou controle. Estudos prospectivos sobre a evolução da sibilância, principalmente naquelas crianças com sibilância mais grave, são necessários para analisar o impacto destes fatores de risco em longo prazo. Acreditamos que a elaboração de estratégias de planejamento em saúde pública, especialmente programas educativos para diminuir a exposição à fumaça de cigarro, aos alimentos industrializados e às infecções respiratórias no primeiro ano de vida, bem como programas para tratamento da sibilância e da asma na infância, constituem importantes medidas de saúde pública para o controle desta condição na infância.

Referências Bibliográficas

- 1.Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(5):257-63.
- 2.Haby MM, Peat JK, Marks GB, Woolcock AJ, Leeder SR. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax*. 2001;56(8):589-95.
- 3.Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):227-36.

4. Matricardi PM, Illi S, Gruber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J*. 2008;32(3):585-92.
5. Martinez ZI, Bahena ME, Jurado LS, Hosking JE. [Direct cost of care for acute asthmatic crisis at a pediatric emergency service]. *Rev Alerg Mex*. 2004;51(4):134-8.
6. Mallo J. Childhood asthma in developing countries. Low income aspects and related matters. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2000;28(5):283-6.
7. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133-8.
8. Klinecort MD NH, Price MR, Adinoff AD, Leung DYM, Mrazek DA. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics*. 2001;108(4):8.
9. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
10. Panico L, Bartley M, Marmot M, Nazroo JY, Sacker A, Kelly YJ. Ethnic variation in childhood asthma and wheezing illnesses: findings from the Millennium Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2007;36(5):1093-102.
11. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1282-7.
12. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):709-14.
13. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1253-8.
14. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1682-9.
15. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Does environment mediate earlier onset of the persistent childhood asthma phenotype? *Pediatrics*. 2004;113(2):345-50.

- 16.Lannero E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res.* 2006;7:3.
- 17.Lindfors A, van Hage-Hamsten M, Rietz H, Wickman M, Nordvall SL. Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(4 Pt 1):755-62.
- 18.Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. Early-life environmental risk factors for asthma: findings from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect.* 2004;112(6):760-5.
- 19.Lazzaro T, Hogg G, Barnett P. Respiratory syncytial virus infection and recurrent wheeze/asthma in children under five years: an epidemiological survey. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(1-2):29-33.
- 20.Camara AA, Silva JM, Ferriani VP, Tobias KR, Macedo IS, Padovani MA, et al. Risk factors for wheezing in a subtropical environment: role of respiratory viruses and allergen sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(3):551-7.
- 21.Mallol J, Garcia-Marquez L. Documento explicativo del EISL. On-line. [periódico on-line] 2006. [citado 2007 Jan 17]: [6 telas]. Disponível em URL: <http://www.respirar.org/eisl/index.htm>.
- 22.Mallol J, Garcia-Marquez L, Aguirre V, Martinez-Torres A, Perez-Fernandez V, Gallardo A, et al. The International Study of Wheezing in Infants: questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;144(1):44-50.
- 23.Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Mallol J, et al. International Study of Wheezing in Infants (EISL): validation of written questionnaire for children aged below 3 years. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(1):35-42.
- 24.Chong Neto HJ, Rosário N, Dela Bianca AC, Solé D, Mallol J. Validation of a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(1):86-7.
- 25.Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(1):84-91.
- 26.Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy.* 2008;63(1):5-34.

27. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134(3):513-9.
28. Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J. Sex-specific prediction equations for Vmax(FRC) in infancy: a multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(8):1084-92.
29. Gergen PJ, Mullally DI, Evans R, 3rd. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. *Pediatrics.* 1988;81(1):1-7.
30. Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(3):555-62.
31. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5 Pt 1):1617-22.
32. Muiño A, Menezes AM, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Padrões de sibilância respiratória do nascimento até o início da adolescência: coorte de Pelotas (RS) Brasil, 1993-2004. *J Bras Pneumol.* 2008;34(6):347-55.
33. Wandalsen NF, Gonzalez C, Wandalsen GF, Solé D. Avaliação de critérios para o diagnóstico de asma através de um questionário epidemiológico. *J Bras Pneumol.* 2009;35(3):199-205.
34. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet.* 2006;368(9537):763-70.
35. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(2):155-60.
36. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet.* 2008;372(9643):1058-64.
37. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, Halburnt-Rush LL, Pingsterhaus JM, Edwards KM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004;350(5):443-50.
38. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7(6):719-24.

- 39.Sigurs N. Clinical perspectives on the association between respiratory syncytial virus and reactive airway disease. *Respir Res.* 2002;3 Suppl 1:S8-14.
- 40.Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TA, Patrie J, McLaughlin AP, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):239-47.
- 41.Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 1989;129(6):1232-46.
- 42.Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354(9178):541-5.
- 43.Sigurs N. Respiratory syncytial virus lower respiratory tract illness in infancy and subsequent morbidity. *Acta Paediatr.* 2007;96(2):156-7.
- 44.Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EA, Jensen H, Nielsen J, Benn CS, et al. Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics.* 2006;118(5):e1360-8.
- 45.Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1105-10.
- 46.Lemanske RF, Jr., Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):571-7.
- 47.Korppi M, Kotaniemi-Syrjanen A, Waris M, Vainionpaa R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis. J* 2004;23(11):995-9.
- 48.Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A, et al. Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy.* 2005;35(6):733-40.
- 49.Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Young S, et al. Infants with flow limitation at 4 weeks: outcome at 6 and 11 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1294-8.
- 50.Guerra S, Lohman IC, Halonen M, Martinez FD, Wright AL. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(1):70-6.

51. Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, et al. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics*. 2005;115(1):e7-14.
52. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):403-10.
53. Goksor E, Gustafsson PM, Alm B, Amark M, Wennergren G. Reduced airway function in early adulthood among subjects with wheezing disorder before two years of age. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(4):396-403.
54. Casagrande RR, Pastorino AC, Souza RG, Leone C, Solé D, Jacob CM. Prevalência de asma e fatores de risco em escolares da cidade de São Paulo. *Rev Saúde Pública*. 2008;42(3):517-23.
55. Arruda LK, Solé D, Baena-Cagnani CE, Naspitz CK. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(2):153-9.
56. Pastorino AC, Rimazza RD, Leone C, Castro AP, Solé D, Jacob CM. Risk factors for asthma in adolescents in a large urban region of Brazil. *J Asthma*. 2006;43(9):695-700.
57. Goksor E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. The impact of pre- and post-natal smoke exposure on future asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Acta Paediatr*. 2007;96(7):1030-5.
58. Chong Neto HJ, Rosário NA. Fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(6):495-502.
59. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*. 1992;89(1):21-6.
60. Polk S, Sunyer J, Munoz-Ortiz L, Barnes M, Torrent M, Figueroa C, et al. A prospective study of Fel d1 and Der p1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(3):273-8.
61. Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet*. 2002;360(9335):781-2.
62. Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, Johnson A, Goldstein IF, Garfinkel RS, et al. Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):1047-52.

63. Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P, et al. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol*. 2003;158(3):195-202.
64. Rosenbaum PF, Crawford JA, Anagnost SE, Wang CJ, Hunt A, Anbar RD, et al. Indoor airborne fungi and wheeze in the first year of life among a cohort of infants at risk for asthma. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. Advance online publication, 17 June 2009.
65. Karvonen AM, Hyvarinen A, Roponen M, Hoffmann M, Korppi M, Remes S, et al. Confirmed moisture damage at home, respiratory symptoms and atopy in early life: a birth-cohort study. *Pediatrics*. 2009;124(2):e329-38.
66. Harley KG, Macher JM, Lipsett M, Duramad P, Holland NT, Prager SS, et al. Fungi and pollen exposure in the first months of life and risk of early childhood wheezing. *Thorax*. 2009;64(4):353-8.
67. Iossifova YY, Roponen T, Ryan PH, Levin L, Bernstein DI, Lockey JE, et al. Mold exposure during infancy as a predictor of potential asthma development. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(2):131-7.
68. Stark PC, Burge HA, Ryan LM, Milton DK, Gold DR. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(2):232-7.
69. Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JC, et al. Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child*. 1993;68(6):724-8.
70. Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2008;122(1):e115-22.
71. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121(1):183-91.
72. Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(5):502-7.
73. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1238-48.

74. Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy*. 2001;56(6):491-7.
75. Bager P, Melbye M, Rostgaard K, Benn CS, Westergaard T. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):51-6.
76. Salam MT, Margolis HG, McConnell R, McGregor JA, Avol EL, Gilliland FD. Mode of delivery is associated with asthma and allergy occurrences in children. *Ann Epidemiol*. 2006;16(5):341-6.
77. Kero J, Gissler M, Gronlund MM, Kero P, Koskinen P, Hemminki E, et al. Mode of delivery and asthma -- is there a connection? *Pediatr Res*. 2002;52(1):6-11.
78. Xu B, Pekkanen J, Hartikainen AL, Jarvelin MR. Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(4):732-3.
79. IBGE. Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil. [on line] [1 tela]. Disponível em URL: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/default.shtm. 2009.
80. Barros FC. Epidemiologia da saúde infantil: um manual para diagnósticos comunitários. São Paulo: Hucitec-Unicef; 1994.
81. Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, Simpson EJ, Shiell NA, Primhak RA, et al. Survey of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child*. 2001;84(1):35-39.
82. Cane RS, McKenzie SA. Parents' interpretations of children's respiratory symptoms on video. *Arch Dis Child*. 2001;84(1):31-34.
83. Guyatt GH, Juniper EF, Griffith LE, Feeny DH, Ferrie PJ. Children and adult perceptions of childhood asthma. *Pediatrics*. 1997;99(2):165-8.
84. Pless CE, Pless IB. How well they remember. The accuracy of parent reports. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(5):553-8.
85. Wogelius P, Poulsen S, Sorensen HT. Validity of parental-reported questionnaire data on Danish children's use of asthma-drugs: a comparison with a population-based prescription database. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(1):17-22.
86. Samet JM, Cushing AH, Lambert WE, Hunt WC, McLaren LC, Young SA, et al. Comparability of parent reports of respiratory illnesses with clinical diagnoses in infants. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(2):441-6.

Tabela 1 – Fatores significativamente associados à sibilância no primeiro ano de vida em lactentes residentes da região centro-sul do município de São Paulo (n=1014): análise univariada

Variáveis	Sibilantes n = 467 (%)	Não sibilantes n= 547 (%)	OR	IC 95%	p [§]
Gênero masculino	259 (55,5)	253 (46,3)	1,44	1,1-1,9	0,004
Pneumonia	144 (30,8)	45 (8,2)	4,97	3,5-7,2	<0,001
Hospitalização por pneumonia	71 (15,2)	16 (2,9)	5,95	3,4-10,4	<0,001
Tabagismo passivo					
Pré-natal	213 (45,6)	178 (32,5)	1,74	1,4-2,2	<0,001
Materno	117 (25,0)	80 (14,6)	1,95	1,4-2,7	<0,001
Outro familiar	100 (21,4)	58 (10,6)	2,30	1,6-3,2	<0,001
Familiar com asma	80 (17,1)	44 (8,0)	2,36	1,6-3,5	<0,001
Mãe	41 (8,8)	15 (2,7)	3,41	1,9-6,3	<0,001
Pai	26 (5,6)	8 (1,5)	3,97	1,8-8,9	<0,001
Irmão	32 (6,8)	21 (3,8)	1,84	1,1-3,2	0,03
Familiar com Rinite Alérgica	254 (54,4)	228 (41,7)	1,67	1,3-2,1	<0,001
Familiar com Dermatite Atópica	92 (19,7)	77 (14,0)	1,50	1,1-2,9	0,02
Frequentar creche	123 (26,3)	75 (17,7)	2,25	1,6-3,1	<0,001
Frequentar creche antes dos 6 meses de vida	65 (13,9)	31 (5,7)	2,70	1,7-4,2	<0,001
Ter animal doméstico aos 12 meses de vida	162 (34,7)	150 (27,4)	1,40	1,1-1,8	0,01
Ter cão no domicílio aos 12 meses de vida	128 (27,4)	104 (19,0)	1,60	1,2-2,2	0,002
Carpete no domicílio	111 (23,8)	89 (16,3)	1,60	1,2-2,2	0,003
Alergia de pele	239 (51,2)	206 (37,6)	1,73	1,4-2,2	<0,001
Morar em lugar poluído	360 (77,1)	386 (70,6)	1,40	1,1-1,9	0,02
Umidade/ mofo no domicílio	182 (39,0)	147 (26,9)	1,74	1,3-2,3	<0,001
Imunização atualizada	433 (92,7)	524 (95,8)	0,56	0,3-0,9	0,04
Infecção de Vias Aéreas Superiores					
Mais de 5 ao ano	186 (39,8)	81 (14,8)	3,80	2,8-5,1	<0,001
Primeira antes dos 6 meses de vida	334 (71,5)	281 (51,4)	2,38	1,8-3,0	<0,001
Aleitamento materno exclusivo por 6 meses ou mais	157 (33,6)	228 (41,7)	0,71	0,6-0,9	0,01
Ter um ou mais irmãos	288 (61,7)	294 (53,7)	1,38	1,1-1,8	0,01
Raça Negra	155 (33,2)	136 (24,9)	1,50	1,1-2,0	0,004

OR - Odds ratio, IC 95% = Intervalo de confiança de 95%; § Teste Exato de Fisher

Tabela 2 – Fatores significativamente associados à sibilância no primeiro ano de vida em lactentes residentes da região centro-sul do município de São Paulo (n=467): análise por regressão logística

Variáveis	n (%)	OR	IC 95%	p
Gênero masculino	259 (55,5)	1,53	1,2 – 2,1	0,004
Pneumonia	144 (30,8)	2,66	1,6 – 4,4	<0,001
Raça branca	286 (61,2)	0,72	0,5 – 0,9	0,03
Hospitalização por pneumonia	71 (15,2)	2,19	1,1 – 4,7	0,04
Tabagismo domiciliar	100 (21,4)	2,19	1,5 – 3,3	<0,001
Mãe asmática	41 (8,8)	3,22	1,6 – 6,4	<0,001
Frequentar creche	123 (26,3)	1,87	1,3 – 2,7	0,001
Ter cão no domicílio aos 12 meses de vida	128 (27,4)	1,82	1,3 – 2,6	0,001
Ter outro animal aos 12 meses de vida	18 (3,9)	0,46	0,2 – 0,9	0,02
Carpete no domicílio	111 (23,8)	1,59	1,2 – 2,3	0,01
Alergia de pele	239 (51,2)	1,53	1,2 – 2,1	0,004
Umidade/mofo no domicílio	182 (39,0)	1,51	1,2 – 2,1	0,008
Mais de 5 IVAS ao ano	186 (40,0)	2,70	1,9 – 3,8	<0,001
Primeira IVAS antes dos 6 meses de vida	334 (71,5)	1,86	1,4 – 2,5	<0,001

OR – Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%; IVAS - Infecções de vias aéreas superiores

Tabela 3 – Fatores significativamente associados à sibilância recorrente no primeiro ano de vida (três ou mais episódios) em lactentes sibilantes da região centro-sul de São Paulo (n=270): análise por regressão logística

Variáveis	n (%)	OR	IC 95%	p
Pneumonia	104 (38,5)	3,10	1,6-5,9	0,001
Consumo diário de alimentos industrializados	127 (47,0)	1,68	1,1-2,5	0,02
Gato no domicílio aos 12 meses de vida	18 (6,7)	5,71	1,8-18,2	0,003
Primeira IVAS antes dos 6 meses de vida	212 (78,5)	2,72	1,8-4,2	<0,001
Mais de cinco episódios de IVAS/ano	140 (51,6)	1,89	1,2-2,9	0,006

OR – Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%; IVAS - Infecções de vias aéreas superiores

Tabela 4 - Fatores significativamente associados à sibilância recorrente grave (seis ou mais episódios) no primeiro ano de vida em lactentes sibilantes da região centro-sul de São Paulo (n=100): análise por regressão logística

Variáveis	n (%)	OR	IC 95%	p
Pneumonia	50 (50,0)	2,44	1,5-3,9	<0,001
Parto cesariano	33 (33,0)	0,47	0,3-0,8	0,003
Consumo diário de alimentos industrializados	55 (55,0)	2,02	1,2-3,3	0,005
Mais de cinco episódios de IVAS/ano	65 (65,0)	3,29	2,0-5,4	<0,001

OR – Odds Ratio; IC 95% - Intervalo de confiança de 95%; IVAS - Infecções de vias aéreas superiores

7. Artigo 3

“Seguimento da sibilância em pré-escolares da região centro-sul de São Paulo-SP: Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes – EISL–fase 2”

“Follow-up of wheezing in preschool children from the southern region of São Paulo, Brazil: International Study of Wheezing in Infants – phase 2”

Ana Caroline C. Dela Bianca¹

Aline T. de Toledo²

Mariana Campanha²

Fabíola M. S. Peres²

Gustavo F. Wandalsen³

Javier Mallol⁴

Dirceu Solé⁵

¹ Aluna do Doutorado do Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP - EPM), São Paulo – SP, Brasil

² Aluna da Especialização em Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP – EPM, São Paulo – SP, Brasil

³ Doutor em Ciências pelo Curso de Pós-Graduação em Pediatria da UNIFESP-EPM, São Paulo – SP, Brasil

⁴ Professor Titular de Pneumologia Pediátrica do Hospital CRS El Pino, Universidade de Santiago, Chile

⁵ Professor Titular, Livre Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM, São Paulo - SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Ana Caroline C. Dela Bianca

R dos Otonis nº 719/725 Vila Clementino

São Paulo – SP CEP 04025-002

Fone: 11 5084-0285 Fax: 11 5576-4426

E-mail: dra_ana_caroline@yahoo.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar.

Resumo

Objetivo: Verificar a persistência e o surgimento da sibilância e seus aspectos relacionados entre as crianças em idade pré-escolar que participaram do Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes (EISL) - fase 1 no primeiro ano de vida.

Casuística e métodos: Os pais ou responsáveis das crianças que participaram do EISL-fase 1, na região centro-sul de São Paulo, responderam um novo questionário, por contato telefônico, após 30 meses da primeira avaliação. Metade do grupo havia apresentado sibilância no primeiro ano de vida. **Resultados:**

Setenta e oito crianças com história de sibilância e 92 crianças sem história de sibilância no primeiro ano de vida participaram do estudo, sendo 86 meninos (50,6%). A média da idade foi de $43,0 \pm 5,0$ meses para todo o grupo. Entre as 61 crianças com sibilância nos últimos 12 meses (prováveis asmáticos), 40 (65,6%) apresentaram sibilância desde a primeira fase do estudo (sibilância persistente), porém apenas cinco (13,9%) destas crianças havia recebido diagnóstico de asma e somente quatro (11,1%) já havia feito uso de corticosteroide inalatório como tratamento específico para sibilância. As crianças com sibilância persistente ou tardia (somente na fase pré-escolar) apresentaram maior necessidade de uso de antibióticos, maior frequência de infecções de vias aéreas superiores (IVAS) e de diagnóstico de rinite alérgica e maior consumo de alimentos industrializados, quando comparados às crianças com sibilância apenas no primeiro ano de vida (sibilância transitória). Neste último grupo, o tabagismo passivo domiciliar foi significativamente mais frequente. Não observamos associação entre uso de paracetamol e persistência da sibilância. **Conclusão:** A persistência da sibilância iniciada no primeiro ano de vida entre os pré-escolares da região centro-sul de São Paulo é alta e a maioria dessas crianças apresenta associação com infecções respiratórias e uso de antibióticos, porém o diagnóstico de asma e seu tratamento específico continuam pouco frequentes.

Palavras-chave: pré-escolar, sibilo, asma, prevalência, epidemiologia

Abstract

Objective: To verify the persistence and onset of wheezing and its related factors in preschool children involved in the International Study of Wheezing in Infants (EISL) - Phase 1. **Method:** Parents of children who participated in the EISL – Phase 1 in the city of São Paulo, Brazil, answered a telephone questionnaire after 30 months of the first interview. Nearly half of the sample had had wheezing in the first year of life. **Result:** Parents from 78 (45.9%) children with wheezing at the first year of life and from 92 children without wheezing in the first year of life were interviewed, and 86 of them were boys. The average age was 43.0 ± 5.0 months (mean \pm standard deviation) for the entire group. Among the 61 children with current wheezing (probable asthmatics), 40 (65.6%) had wheezed at the first year of life (persistent wheezing), but only five (13.9%) of these children were diagnosed as asthmatics and only four (11.1%) used of inhaled corticosteroids as specific treatment for wheezing. Children with wheezing in the past 12 months had more respiratory infections, used more antibiotics, had more allergic rhinitis and consumed more industrialized food compared to those with wheezing only in the first year of life (transient wheezing). Exposure to cigarette smoke at home was more frequent in this last group. We do not observed association between use of paracetamol and persistence of the wheezing. **Conclusion:** Wheezing that started in the first year of life remains frequent among preschool children from Sao Paulo. There is a frequent use of antibiotics during exacerbations and association with respiratory infections, but the diagnosis of asthma and its specific treatment are still rare.

Key words: preschool, wheezing, asthma, prevalence, epidemiology

Introdução

A sibilância nos primeiros anos de vida apresenta-se intimamente relacionada às doenças respiratórias mais prevalentes da infância, como as infecções de vias aéreas e a asma. Estudos longitudinais demonstram que a maioria dos lactentes apresenta sibilância de caráter transitório, com desaparecimento dos sintomas após os primeiros seis anos de vida (1, 2). No entanto, mais de metade dos casos de asma persistente começam muito cedo na infância e há associação significativa entre início precoce da sibilância e gravidade da asma (3). Apesar da prevalência elevada de sibilância na infância em países em desenvolvimento (4), poucos estudos avaliaram a sua evolução em longo prazo (5-7).

Devido à necessidade de conhecermos melhor a epidemiologia da sibilância no primeiro ano de vida e permitir a comparação entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, surgiu o *Estudio Internacional de Sibilancias en Lactentes* (EISL). Em sua primeira fase, pais de lactentes entre 12 e 15 meses de vida da América Latina, Espanha e Holanda foram convidados a responder o questionário escrito (QE) do EISL–fase 1 (anexo 1). Este instrumento foi validado nos países participantes (8-10), que utilizaram método padronizado para sua aplicação (11). Ao procurarem unidades básicas de saúde (UBS) para procedimentos de rotina para seus filhos, os responsáveis que concordaram em participar do estudo responderam questões sobre prevalência, gravidade e fatores associados à sibilância no primeiro ano de vida dos lactentes. Na região centro-sul da cidade de São Paulo, o EISL–fase 1 teve a participação de 1014 pais entre os anos de 2005 e 2006. Quarenta e seis por cento dos lactentes apresentaram sibilância no primeiro ano de vida e 26,6% apresentaram três ou mais episódios de sibilância (sibilantes recorrentes). Deste último grupo, apenas 7,5% tinham diagnóstico médico de asma. As infecções de vias aéreas superiores e inferiores, os antecedentes familiares de asma e a exposição à fumaça de cigarro foram os fatores de risco mais frequentemente associados à presença da sibilância no primeiro ano de vida (12). A sibilância recorrente foi associada de forma

independente com presença de gato no domicílio, consumo de alimentos industrializados e presença frequente e precoce de infecções de vias aéreas superiores e inferiores (13).

Com o objetivo de avaliar a persistência da sibilância identificada na primeira fase do EISL e os fatores a ela relacionados, surgiu a segunda fase deste estudo. Este artigo apresenta os resultados obtidos a partir da aplicação do protocolo do EISL–fase 2 aos pais dos lactentes participantes do EISL–fase 1 da região centro-sul da cidade de São Paulo - SP.

Casuística e método

Participaram deste estudo pais ou responsáveis das crianças da região centro-sul de São Paulo que participaram da fase 1 do EISL, entre março de 2005 e agosto de 2006. Os pré-escolares foram estratificados em dois grupos segundo a presença ou não de sibilância no primeiro ano de vida.

O questionário escrito (QE) utilizado (QE-EISL fase 2) nesta segunda fase é composto por 29 perguntas sobre sibilância, uso de medicações e fatores de risco associados a esta condição (anexo 2). A maioria das questões fez parte do QE EISL fase 1, porém as questões referentes ao uso de antibióticos e de paracetamol no primeiro ano de vida, à presença de infecções nos últimos doze meses e à renda familiar foram introduzidas nesta segunda fase. O QE-EISL fase 2 foi elaborado pelos mesmos responsáveis pelo questionário da fase 1, com a colaboração dos pesquisadores responsáveis pela obtenção dos dados da região centro-sul de São Paulo.

Por contato telefônico, três pediatras especializadas em Alergia e Imunologia, previamente treinadas para a aplicação do QE–EISL fase 2, realizaram nova entrevista com os pais ou responsáveis, para avaliar a presença ou não de sibilância nas crianças nos últimos doze meses, e os fatores a ela associados no mesmo período. Este segundo contato ocorreu entre outubro de

2009 e julho de 2009. Preferencialmente, solicitou-se a colaboração do mesmo responsável que participou do EISL fase 1. O estudo piloto realizado em Santiago (Chile) indicou que poderia haver alto percentual de pacientes não localizados em alguns centros. Portanto, foi sugerida a obtenção da maior quantidade possível de crianças.

Os dados obtidos com o QE-EISL fase 2 foram codificados de forma padrão segundo orientação dos coordenadores internacionais do estudo e transferidos a um banco de dados elaborado no Microsoft Excel[®] 2000 com dupla entrada de dados. Foram mantidos os mesmos códigos da fase 1 para as variáveis, facilitando assim a sua comparação.

Os pré-escolares sibilantes foram separados em grupos levando-se em consideração a presença ou não de sibilância nas duas fases do estudo. Os que nunca apresentaram sibilância foram denominados não sibilantes. A presença da sibilância nas duas fases caracterizou a sibilância persistente, a sibilância somente na primeira fase foi denominada sibilância transitória enquanto que a sibilância somente na segunda fase foi chamada de sibilância tardia. As crianças com sibilância persistente e sibilância tardia compuseram o grupo dos prováveis asmáticos.

Foram empregados testes não paramétricos (Qui-quadrado, Teste exato de Fisher), média e desvio padrão. Considerou-se 5% o nível de rejeição para a hipótese de nulidade.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM (anexos 5 e 7).

Resultados

Na tentativa de obter o maior número possível de participantes para esta segunda fase, realizamos a busca ativa de toda a amostra do EISL-fase 1, por contato telefônico, com intervalo entre as entrevistas de $30,0 \pm 6,0$ meses (média

± desvio padrão). Dos 1014 participantes, 13,5% não tinham ou não forneceram o número do telefone, 4,1% não quiseram responder à entrevista telefônica e 65,6% dos números estavam errados ou não existiam. No total, 170 (16,8%) pais responderam o QE EISL-fase 2, havendo 78 crianças (45,9%) com história de sibilância no primeiro ano de vida. Oitenta e seis (50,6%) meninos participaram do estudo e a média da idade no momento da entrevista foi de $43,0 \pm 5,0$ meses para todo o grupo.

A figura 1 apresenta a evolução da sibilância nas duas fases do EISL. Observamos que, apesar de haver mobilidade entre os grupos de sibilantes e não sibilantes de uma fase para outra, as crianças com sibilância no primeiro ano de vida tiveram maior propensão do que as que não sibilaram neste mesmo período, para apresentar sibilância nesta segunda fase. Nela, podemos observar que cerca de 50% dos pré-escolares que sibilaram no primeiro ano de vida persistiram com sibilância (sibilância persistente), sendo esta proporção bem superior aos 22% que não sibilaram no primeiro ano de vida e passaram a sibilar posteriormente (sibilância tardia). Neste estudo, a prevalência de sibilância e de três ou mais episódios de sibilância nos últimos 12 meses de vida foram 36,0% e 22,1%, respectivamente.

Na tabela 1, apresentamos as características das crianças com sibilância persistente em comparação às crianças com sibilância transitória. A maioria das crianças com sibilância na idade pré-escolar apresentou este sintoma desde o primeiro ano de vida (sibilância persistente), com maior necessidade de antibióticos para doenças do aparelho respiratório nesse mesmo período, quando comparadas aos que desenvolveram sibilância tardiamente (tabela 2). Os prováveis asmáticos apresentaram maior frequência de infecções de vias aéreas superiores (IVAS), maior uso de antibióticos para doenças respiratórias no primeiro ano de vida, maior consumo de alimentos industrializados e maior frequência de diagnóstico de rinite alérgica na idade pré-escolar, quando comparados às crianças com sibilância transitória. Estas, por sua vez, foram mais expostas à fumaça de cigarro no domicílio (tabela 3). Neste estudo, não

observamos associação entre uso de paracetamol e persistência ou surgimento da sibilância (tabelas 1, 2 e 3).

Discussão

Estudos longitudinais em países desenvolvidos demonstraram que a maioria dos lactentes com sibilância apresenta este sintoma de forma transitória, desaparecendo após o terceiro ano de vida e sem relação com atopia (1,2,14). Indicam ainda, que a sibilância persistente apresenta como principais fatores de risco a atopia, as infecções respiratórias por vírus e a hiperreatividade brônquica (15-18). Também foi descrito que mais da metade dos casos de asma persistente começa muito cedo na infância (19), e que o início precoce da sibilância apresenta associação significativa com a gravidade da asma e a hiperreatividade de vias aéreas entre as crianças com esta doença (3).

Diante deste contexto, procuramos observar como a sibilância iniciada no primeiro ano de vida evoluiu, e quais foram os fatores associados à presença da sibilância na fase pré-escolar das crianças avaliadas na primeira fase do EISL em São Paulo (SP). Identificamos que os pacientes que apresentaram sibilância no primeiro ano de vida foram mais propensos a manifestar sibilância na idade pré-escolar (figura 1) em comparação aos que não sibilaram na primeira fase do EISL. A persistência da sibilância teve associação significativa com a maior frequência de IVAS no último ano (tabela 1 e 2). Em estudo de seguimento de crianças com risco elevado para asma na mesma região da cidade de São Paulo (SP), Rullo *et al* encontraram associação importante entre infecções respiratórias e sibilância recorrente (três ou mais episódios por ano) nos primeiros 30 meses de vida (20). Apesar da associação frequente entre sibilância e infecções de vias aéreas ser bem conhecida (21-24), ainda não se sabe exatamente quais são os mecanismos que envolvem as relações entre atopia, infecções virais respiratórias no início da vida, bronquiolite e o desenvolvimento de asma. Revisão recente sobre asma e infecções virais na infância (25) concluiu que as infecções por vírus sincicial respiratório e rinovírus podem estar relacionadas à asma devido ao mecanismo de lesão de vias aéreas, favorecendo um predomínio de linfócitos Th2. O

desenvolvimento de asma também poderia estar relacionado à resposta imune imatura do aparelho respiratório aos vírus, e portanto, o período em que as infecções virais respiratórias ocorrem seria um preditor importante para asma (25).

No presente estudo, entre as 61 crianças com sibilância na fase pré-escolar, 40 (65,6%) haviam apresentado sibilância no primeiro ano de vida, e mais da metade destas apresentou três ou mais episódios de sibilância nos últimos 12 meses (tabela 2). Apesar disso, apenas cinco (12,5%) destas crianças haviam recebido diagnóstico de asma e somente três (7,5%) já haviam recebido tratamento específico para asma (tabela 2). As crianças que mantiveram ou desenvolveram sibilância na fase pré-escolar apresentaram três vezes mais diagnóstico de rinite alérgica do que as crianças que manifestaram sibilância restrita ao primeiro ano de vida (tabela 3). No entanto, assim como no estudo longitudinal de Pelotas (RS) sobre asma na infância, a história familiar de asma não permitiu diferenciar os diferentes fenótipos de sibilância (transitória, persistente ou de início tardio) descritos (6), não houve diferença significativa para a presença de antecedentes familiares de asma entre os fenótipos de sibilância apresentados no presente estudo (tabelas 1, 2 e 3). Segundo o índice preditivo de asma proposto por Castro-Rodriguez *et al* (17) na coorte de Tucson (EUA), na presença de sibilância e determinados critérios clínicos e laboratoriais, como a história familiar de asma, seria possível identificar precocemente a maioria dos lactentes e pré-escolares asmáticos. No entanto, na prática, esta diferenciação é bastante desafiadora, devido ao grande número de doenças que se manifestam com sibilância na infância, à heterogeneidade dos sintomas e aos inúmeros fatores genéticos e ambientais relacionados a esta doença.

Independentemente dos antecedentes familiares ou pessoais de atopia e dos diversos fenótipos existentes na infância, a sibilância é responsável por grande impacto sobre o uso de recursos médicos e hospitalares em todo o mundo (26-28), especialmente em crianças que vivem em condições socioeconômicas desfavoráveis (29-32). O emprego de medidas ambientais e o tratamento farmacológico, para controle dos sintomas da sibilância recorrente em lactentes e crianças pequenas, encontram respaldo nos consensos e guias de conduta para

asma (33,34). É provável que as dificuldades para identificação dos diferentes fenótipos de sibilância, as limitações das técnicas inalatórias para crianças pequenas, além dos riscos potencialmente mais graves dos efeitos colaterais das medicações, que também apresentam custo elevado, possam ter influenciado no pequeno percentual de pacientes em tratamento específico encontrado neste estudo.

Observamos que o uso de antibióticos no primeiro ano de vida foi significativamente maior entre as crianças com sibilância persistente quando comparado ao das crianças com sibilância transitória ou tardia (tabelas 1 e 2). Estudos sobre a relação entre uso de antibióticos e o posterior desenvolvimento de sibilância e asma apresentam resultados contraditórios. A maioria desses estudos sugere que as associações entre uso de antibiótico na infância e asma são mais plausivelmente explicadas pela causalidade reversa – a tendência de prescrições de medicações para as manifestações iniciais da asma pré-existente (35-39).

A influência da dieta no aumento da prevalência de asma e atopia tem sido objeto de estudo em todo o mundo, nas diversas faixas etárias, com resultados conflitantes entre as diversas pesquisas realizadas (40-42). No entanto, estudos realizados em nosso meio sugerem que o tipo de alimento oferecido às crianças e adolescentes está associado à presença de asma e sibilância. Em estudo transversal com adolescentes de São Paulo (SP), observou-se que o consumo de legumes cozidos é fator de proteção contra asma nesta faixa etária (43). Nesta mesma cidade, a primeira fase do EISL encontrou que o consumo diário de alimentos industrializados no primeiro ano de vida estava associado à sibilância recorrente e à sibilância grave (13). No estudo atual, este consumo foi mais frequente entre as crianças que mantiveram a sibilância na fase pré-escolar (tabelas 2 e 3). Mais pesquisas são necessárias para avaliar a relação em longo prazo entre o consumo de alimentos industrializados e a sibilância, e definir se intervenções dietéticas podem ser utilizadas como medidas de saúde pública para reduzir a prevalência da asma na infância.

É interessante observar que a prevalência de sibilância no primeiro ano de vida foi maior do que a observada na fase pré-escolar (46,0% *versus* 36,0%). Entretanto, esta diminuição foi proporcionalmente menor quando comparamos a prevalência de sibilância recorrente entre a primeira e a segunda fase do EISL (26,6% *versus* 21,1%). Possivelmente, aqueles que apresentaram menos de três episódios de sibilância no primeiro ano de vida eram sibilantes transitórios e pararam de sibilar, ou mantiveram este sintoma de forma infrequente. A sibilância transitória, restrita aos primeiros anos de vida, não está associada à atopia, porém está relacionada à menor função pulmonar ao nascimento, devido ao diâmetro reduzido dos brônquios destas crianças, o qual se normaliza com o crescimento das vias aéreas (1). Nesta idade, observa-se ainda que a imaturidade de determinadas funções do sistema imunológico como apresentação de antígenos, função das células T e produção de anticorpos, favorece o surgimento de infecções virais das vias aéreas inferiores (44). Dependendo da interação entre os vírus e o sistema imunológico, estas infecções podem levar à hiperreatividade brônquica e induzir distúrbios temporários na função pulmonar, inclusive em crianças com vias aéreas de calibre normal (45). Por sua vez, a maioria das crianças com três ou mais episódios de sibilância no primeiro ano de vida manteve-se sintomática na fase pré-escolar, confirmando a importância da identificação precoce e tratamento específico para estas crianças, independentemente da identificação de atopia pessoal ou familiar.

Analisando as limitações deste estudo, consideramos que o tamanho da amostra foi pequeno, devido à grande dificuldade em contactar os participantes da primeira fase por contato telefônico. Isto foi particularmente relevante na análise de sub-grupos de crianças e prejudicou a identificação de fatores associados a esses fenótipos.

O uso de questionários para estudos sobre sibilância é considerado limitado por alguns autores devido à possibilidade dos pais confundirem-na com outros sintomas (46,47). No entanto, as questões que utilizam o termo sibilância foram validadas anteriormente para a mesma população com bons resultados de concordância e reprodutibilidade (10). Não fazia parte do método do protocolo

EISL-fase 2 a realização de exames complementares. Portanto, não foi possível confirmar os dados obtidos neste estudo sobre antecedentes pessoais e familiares de atopia.

Acreditamos que há necessidade de mais estudos com o intuito de identificar os diferentes fatores associados à sibilância na infância e que permitam apontar os lactentes com risco de evoluírem para asma persistente em nosso meio, e assim, favorecer a instalação de esquemas terapêuticos de modo mais precoce.

Concluimos que a persistência da sibilância iniciada no primeiro ano de vida entre os pré-escolares da região centro-sul da cidade de São Paulo é alta, apresenta elevada morbidade e associação com infecções respiratórias. Apesar disso, o diagnóstico de asma, bem como seu tratamento específico ainda são pouco frequentes.

Referências Bibliográficas

- 1.Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med. 1995;332(3):133-8.
- 2.Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Waterhouse LM, Matthews S, Holgat ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. Clin Exp Allergy. 2003;33(5):573-8.
- 3.Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. Thorax. 2008;63(1):8-13.
- 4.Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. Allergol Immunopathol (Madr). 2005;33(5):257-63.
- 5.Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. Wheezing and Asthma in childhood: an epidemiology approach. Allergol Immunopathol (Madr). 2008;36(5):280-90.
- 6.Muiño A, Menezes AM, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. [Wheezing phenotypes from birth to adolescence: a cohort study in Pelotas, Brazil, 1993-2004]. J Bras Pneumol. 2008;34(6):347-55.

7. Rullo VE, Solé D, Arruda LK, Valente V, Nakamura C, Nobrega FJ, et al. House-dust endotoxin exposure and recurrent wheezing in infants: a cohort study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):484-5.
8. Mallol J, Garcia-Marcos L, Aguirre V, Martinez-Torres A, Perez-Fernandez V, Gallardo A, et al. The International Study of Wheezing in Infants: questionnaire validation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(1):44-50.
9. Chong Neto HJ, Rosário N, Dela Bianca AC, Solé D, Mallol J. Validation of a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(1):86-7.
10. Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Mallol J, et al. International Study of Wheezing in Infants (EISL): validation of written questionnaire for children aged below 3 years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):35-42.
11. Mallol J, Garcia-Marquez L. Documento explicativo del EISL. On-line. [periódico on-line] 2006. [citado 2007 Jan 17]: [6 telas]. Disponível em URL: <http://www.respirar.org/eisl/index.htm>.
12. Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Prevalência e gravidade da sibilância no primeiro ano de vida cidade de São Paulo, Brasil. Artigo submetido ao *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2010.
13. Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida em lactentes da região centro-sul do município de São Paulo. Artigo a ser submetido a revista científica.
14. Piippo-Savolainen E, Korppi M. Long-term outcomes of early childhood wheezing. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(3):190-6.
15. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest*. 2005;127(2):502-8.
16. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(1):3-14; quiz 15.
17. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
18. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):661-75; quiz 676.

- 19.Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1253-8.
- 20.Rullo VE, Arruda LK, Cardoso MR, Valente V, Zampolo AS, Nobrega F et al. Respiratory Infection, Exposure to Mouse Allergen and Breastfeeding: Role in Recurrent Wheezing in Early Life. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(2):172-178.
- 21.Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EA, Jensen H, Nielsen J, Benn CS, et al. Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics*. 2006;118(5):e1360-8.
- 22.Lemanske RF, Jr., Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):571-7.
- 23.Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1105-10.
- 24.Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1989;129(6):1232-46.
- 25.Stein RT. Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma? *Paediatr Respir Rev*. 2009;10 Suppl 1:29-31.
- 26.Gergen PJ, Weiss KB. Changing patterns of asthma hospitalization among children: 1979 to 1987. *JAMA*. 1990;264(13):1688-92.
- 27.Robinson RF. Impact of respiratory syncytial virus in the United States. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(23 Suppl 8):S3-6.
- 28.Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Hospitalizações. Serviço de Vigilância Sanitária. DATASUS. 2006.
- 29.Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(3):555-62.
- 30.Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):227-36.

31. Park JH, Gold DR, Spiegelman DL, Burge HA, Milton DK. House dust endotoxin and wheeze in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):322-8.
32. Perzanowski MS, Miller RL, Thorne PS, Barr RG, Divjan A, Sheares BJ, et al. Endotoxin in inner-city homes: associations with wheeze and eczema in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):1082-9.
33. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
34. Castillo Laita JA, De Benito Fernandez J, Escribano Montaner A, Fernandez Benitez M, Garcia de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consensus statement on the management of paediatric asthma. Update 2007. First Spanish Consensus for the Management of Asthma in Paediatrics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(1):31-52.
35. Castro-Rodriguez JA, Mallol J, Rodriguez J, Auger F, Andrade R. Risk factors for X-ray pneumonia in the first year of life and its relation to wheezing: a longitudinal study in a socioeconomic disadvantaged population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(1):3-8.
36. Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):72-5.
37. Cohet C, Cheng S, MacDonald C, Baker M, Foliaki S, Huntington N, et al. Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(10):852-7.
38. Cullinan P, Harris J, Mills P, Moffat S, White C, Figg J, et al. Early prescriptions of antibiotics and the risk of allergic disease in adults: a cohort study. *Thorax*. 2004;59(1):11-5.
39. Foliaki S, Nielsen SK, Bjorksten B, Von Mutius E, Cheng S, Pearce N. Antibiotic sales and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Int J Epidemiol*. 2004;33(3):558-63.
40. Snijders BE, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2008;122(1):e115-22.
41. Wickens K, Barry D, Friezema A, Rhodius R, Bone N, Purdie G, et al. Fast foods - are they a risk factor for asthma? *Allergy*. 2005;60(12):1537-41.

- 42.Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(5):502-7.
- 43.Pastorino AC, Rimazza RD, Leone C, Castro AP, Solé D, Jacob CM. Risk factors for asthma in adolescents in a large urban region of Brazil. *J Asthma*. 2006;43(9):695-700.
- 44.Martinez FD. Maturation of immune responses at the beginning of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(3 Pt 1):355-61.
- 45.Taussig LM. Wheezing in infancy: when is it asthma? *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1997;16:90-1.
- 46.Cane RS, McKenzie SA. Parents' interpretations of children's respiratory symptoms on video. *Arch Dis Child*. 2001;84(1):31-34.
- 47.Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, Simpson EJ, Shiell NA, Primhak RA, et al. Survey of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child* 2001;84(1):35-39.

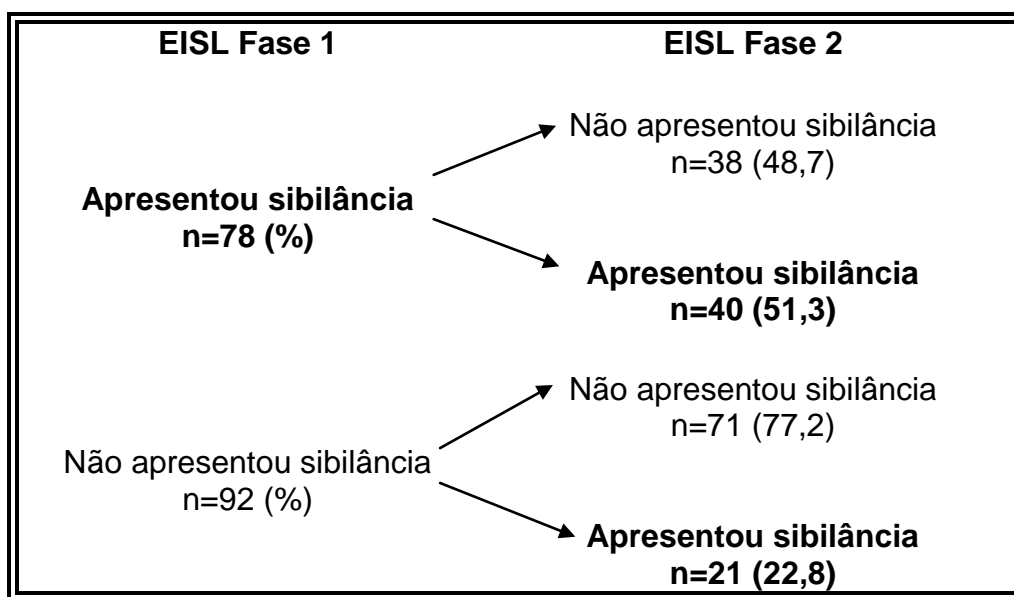


Figura 1 – Fluxograma da evolução da sibilância entre as crianças participantes das duas fases do EISL (n= 170).

Tabela 1 - Características dos pré-escolares que apresentaram sibilância no primeiro ano de vida, estratificados quanto à persistência da sibilância no EISL-fase 2 (n=78)

Características	Sibilância persistente n=40 (%)	Sibilância transitória n= 38 (%)	p [∞]
Uso de antibiótico ≥ 4 vezes no 1º ano de vida [§]	10/34 (29,4)*	1/33 (3,0)	0,006
Uso de paracetamol ≥7 vezes no 1º ano de vida [§]	10/34 (29,4)	6/33 (18,2)	0,4
Diagnóstico de rinite alérgica	13 (32,5)	6 (15,8)	0,1
Diagnóstico de dermatite atópica	2 (5,0)	1 (2,6)	1,0
Antecedente familiar de asma [¥]	6 (15,0)	8 (21,0)	0,6
Mãe tabagista	5 (12,5)	9 (23,7)	0,2
Tabagismo passivo domiciliar	11 (27,5)	18 (47,4)	0,1
Frequência em creche	28 (70,0)	27 (71,1)	1,0
Seis ou mais IVAS nos últimos 12 meses	10 (25,0)*	2 (5,2)	0,03
Consumo de alimentos industrializados diariamente	24 (60,0)*	12 (31,6)	0,01
Animal de estimação no domicílio	17 (42,5)	13 (34,2)	0,5
Três ou mais habitantes no domicílio	32 (80,0)	24 (63,2)	0,1
Renda inferior a 800 reais/mês	17 (42,5)	11 (28,9)	0,2

∞ teste exato de Fisher; ¥ pai, mãe e/ou irmãos; *valores significantes; § 6 com sibilância persistente e 5 com sibilância transitória não responderam; IVAS – infecções de vias aéreas superiores

Tabela 2 - Características dos pré-escolares com sibilância nos últimos doze meses, estratificados quanto à presença da sibilância na primeira fase do EISL (n=61)

Características	Sibilância persistente n=40 (%)	Sibilância tardia n=21 (%)	p [∞]
Três ou mais episódios de sibilância nos últimos 12 meses	25 (62,5)	11 (52,4)	0,6
Uso de beta-agonista inalatório	39 (97,5)	20 (95,2)	1,0
Uso de corticosteroide inalatório	3 (7,5)	1 (4,8)	1,0
Uso de corticosteroide oral	19 (47,5)	15 (71,4)	0,1
Percepção de falta de ar pelos pais	10 (25,0)	6 (28,6)	0,8
Consulta em serviços de urgência	22 (55,0)	14 (66,7)	0,4
Hospitalização por bronquite	4 (10,0)	4 (19,0)	0,4
Hospitalização por pneumonia	6 (15,0)	2 (9,6)	0,7
Diagnóstico de asma	5 (12,5)	4 (19,0)	0,7
Diagnóstico de rinite alérgica	13 (32,5)	9 (42,9)	0,6
Diagnóstico de dermatite atópica	2 (5,0)	2 (9,6)	0,6
Antecedente familiar de asma [‡]	6 (15,0)	3 (14,3)	1,0
Mãe tabagista	5 (12,5)	2 (9,6)	1,0
Tabagismo passivo domiciliar	11 (27,5)	5 (23,8)	1,0
Frequentar creche	28 (70,0)	13 (61,9)	0,6
Seis ou mais IVAS nos últimos 12 meses	10 (25,0)	4 (19,0)	0,8
Uso de antibiótico para problema respiratório no 1º ano de vida [§]	28/34 (82,4)*	8 /19 (42,1)	0,005
Uso de antibiótico ≥ 4 vezes no 1º ano de vida [§]	10/34 (29,4)	2/19 (10,5)	0,2
Uso de paracetamol ≥7 vezes no 1º ano de vida [§]	10/34 (29,4)	8/19 (42,1)	0,4
Consumo de alimentos industrializados diariamente	24 (60,0)	9 (42,9)	0,3
Animal de estimação no domicílio	17 (42,5)	6 (28,6)	0,4
Três ou mais habitantes no domicílio	32 (80,0)	14 (66,7)	0,4
Renda inferior a 800 reais/mês	17 (42,5)	7 (33,3)	0,6

∞ teste exato de Fisher; ‡ - pai, mãe e/ou irmãos; *valores significantes; § 6 com sibilância persistente e 2 com sibilância tardia não responderam; IVAS – infecções de vias aéreas superiores

Tabela 3 - Comparação entre as características clínicas e pessoais dos pré-escolares provavelmente asmáticos (sibilância persistente ou sibilância tardia) com os pré-escolares com sibilância transitória (n=99)

Características	Provável asma n=61 (%)	Sibilância transitória n=38 (%)	OR	IC 95%	p [∞]
Gênero masculino	33 (54,1)	20 (52,6)	1,1	0,5-2,4	1,0
Uso de antibiótico para problema respiratório no 1º ano de vida [§]	36/53 (67,9)*	12/33 (36,4)	3,7	1,5-9,2	0,007
Uso de antibiótico ≥ 4 vezes no 1º ano de vida [§]	12/53 (22,6)*	1/33 (3,0)	9,4	1,2-75,9	0,01
Uso de paracetamol ≥ 7 vezes no 1º ano de vida [§]	18/53 (34,0)	6/33 (18,2)	2,3	0,8-6,6	0,1
Diagnóstico de rinite alérgica	22 (36,1)*	6 (15,8)	3,0	1,1-8,3	0,04
Diagnóstico de dermatite atópica	4 (6,5)	1 (2,6)	2,6	0,3-24,1	0,6
Antecedente familiar de asma	9 (14,8)	8 (21,0)	0,5	0,2-1,4	0,4
Mãe tabagista	7 (11,5)	9 (23,7)	0,4	0,1-1,2	0,2
Tabagismo passivo domiciliar	16 (26,2)	18 (47,4)*	0,4	0,2-0,9	0,04
Frequência em creche	41 (67,2)	27 (71,1)	0,8	0,3-2,0	0,8
Seis ou mais IVAS nos últimos 12 meses	14 (23,0)*	2 (5,2)	5,4	1,1-25,1	0,02
Consumo de alimentos industrializados diariamente	33 (54,1)*	12 (31,6)	2,5	1,1-5,9	0,04
Animal de estimação no domicílio	23 (37,7)	13 (34,2)	1,2	0,5-2,7	0,8
Três ou mais habitantes no domicílio	46 (75,4)	24 (63,2)	1,8	0,7-4,3	0,3
Renda inferior a 800 reais/mês	24 (39,3)	11 (28,9)	1,6	0,7-3,8	0,4

∞ teste exato de Fisher; *valores significantes; § 6 com sibilância persistente e 2 com sibilância tardia não responderam; IVAS – infecções de vias aéreas superiores; OR – odds ratio; IC 95% - Intervalo de Confiança 95%

8 Considerações finais

No presente estudo, observamos que a prevalência da sibilância no primeiro ano de vida de lactentes deste centro é alta, tem início precoce, é mais frequente entre os meninos e está associada à frequência elevada de pneumonia e uso de corticosteroide inalado.

Ressaltamos que houve elevada morbidade da sibilância no primeiro ano de vida, com 26,6% dos lactentes manifestando quadro recorrente. Os lactentes com diagnóstico médico de asma apresentaram crises mais frequentes e graves, no entanto poucos receberam o tratamento específico.

Ter apresentado pneumonia, ter sido hospitalizado por pneumonia, ter mãe asmática, ter sido exposto à fumaça de cigarro e apresentado mais de cinco infecções de vias aéreas superiores (IVAS) foram os principais fatores associados à sibilância no primeiro ano de vida.

Os fatores associados à sibilância recorrente nos primeiros doze meses de vida foram: pneumonia, ter gato no domicílio aos 12 meses de vida, consumir alimentos industrializados diariamente, ter apresentado mais de cinco IVAS por ano e ter tido a primeira IVAS antes dos seis meses de vida. Estudos prospectivos sobre a evolução da sibilância, principalmente com as crianças que apresentam sibilância mais grave, são necessários para analisar o impacto da presença destes fatores de risco a longo prazo.

Na segunda fase do EISL, observamos que a maioria das crianças com sibilância nos últimos 12 meses já haviam apresentado este sintoma no primeiro ano de vida. Os prováveis asmáticos apresentaram maior frequência de IVAS e diagnóstico de rinite alérgica, maior consumo de alimentos industrializados no último ano e usaram mais antibióticos no primeiro ano de vida em relação às crianças com sibilância transitória. Apesar desta elevada morbidade, encontramos poucas crianças com diagnóstico de asma e em vigência do tratamento específico para esta doença.

O conhecimento da prevalência e da gravidade da sibilância em lactentes da cidade de São Paulo é de grande interesse da comunidade médica local. Estes dados indicam a importância da sibilância na infância e podem colaborar na implantação de políticas públicas de saúde para o diagnóstico e tratamento adequado desta condição, bem como servir de parâmetros para trabalhos futuros sobre sibilância e asma nos primeiros anos de vida.

Por fim, as crianças que apresentam asma e sibilância serão as principais beneficiadas com o aprofundamento das pesquisas sobre este assunto.

9 Anexos

Anexo 1 – Questionário escrito EISL – fase 1

Nº do Questionário:

Questionário sobre sintomas respiratórios durante o primeiro ano de vida.
Prezada (o) Mamãe (Pai ou responsável): Por favor preencha (responda) o questionário abaixo sobre problemas respiratórios que o seu bebê teve no primeiro ano de vida (desde que nasceu até que tenha completado um ano de vida). Pedimos encarecidamente que **NÃO** deixe quadradinhos em branco.

Pessoa que irá preencher os dados Mãe ☐ Pai ☐ Outro...

Nome da criança.....

IDADE (meses) SEXO Fem ☐ Masc ☐

Endereço:.....

Data de hoje Telefone para cont

Data de nascimento (dia -mês -ano / exemplo 15-11-03)

Peso ao nascer Kilos gramas exemplo: 3 kg

Quanto pesa agora quilos gramas

Quanto mediu ao nascer cm Quanto mede agora cm

Em que país seu bebê nasceu?

Por favor coloque um X no quadradinho que corresponda a sua resposta correta.

1. Seu bebê teve chiado no peito ou bronquite ou sibilâncias nos seus primeiros 12 meses de vida
- SIM ☐ NÃO ☐

Se você respondeu NÃO por favor vá à pergunta de número 12

2. Quantos episódios de chiado no peito (bronquite ou sibilâncias) ele teve no primeiro ano de vida?

Nenhum ☐ Menos de 3 episódios ☐ 3 a 6 episódios ☐
Mais de 6 episódios ☐

3. Com que idade seu bebê teve o primeiro episódio de chiado no peito (primeira bronquite)

Aos ☐ meses

4. Seu bebê recebeu tratamento com medicamentos inalados para aliviar o chiado no peito (broncodilatadores) por nebulizadores ou inaladores (bombinhas) por exemplo: Salbutamol, Aerolin, Berotec, Brycanil ?

SIM ☐ NÃO ☐ NÃO SEI ☐

5. Seu bebê recebeu tratamento com corticóides (cortisonas) inalados (bombinhas) Por exemplo:, Symbicort, Flixotide, Seretide, Clenil, Beclosol, Budesonida, Busonid, Pulmicort, Beclometasona, Fluticasona etc..)

SIM ☐ NÃO ☐ NÃO SEI ☐

6. Seu bebê recebeu tratamento com:

Antileucotrienos (Singulair) -

SIM ☐ NÃO ☐ NÃO SEI ☐

7. Nestes últimos 12 meses quantas vezes você acordou durante a noite devido à tosse, ou chiado no peito do seu bebê?

Nunca

Raras vezes (menos de 1 vez ao mês)

Algumas vezes (algumas semanas em alguns meses)

Freqüentemente (2 ou mais noites/ semana, quase todos os meses)

☐
☐
☐
☐

8. Nestes últimos 12 meses o chiado no peito (sibilâncias) do seu bebê foi tão forte a ponto de ser necessário levá-lo a um serviço de emergência (Hospital, Clínica ou Posto de Saúde)?

SIM ☐ NÃO ☐

9. Nestes últimos 12 meses o chiado no peito (sibilância) do seu bebê foi tão intenso a ponto de você vê-lo com muita dificuldade para respirar (com falta de ar)?

SIM ☐ NÃO ☐

10. Seu bebê já foi hospitalizado (internado em hospital) por bronquite?

SIM ☐ NÃO ☐

11. Algum médico lhe disse alguma vez que seu bebê tem asma?

SIM ☐ NÃO ☐

12. Seu bebê já teve Pneumonia?

SIM ☐ NÃO ☐

13. Seu bebê já foi hospitalizado por pneumonia?

SIM ☐ NÃO ☐

14. Alguma pessoa fuma dentro da sua casa (pai, mãe, avós, tios)?

15. Você fuma ? SI M ☐ NÃO ☐
SIM ☐ NÃO ☐

16. A mãe do bebê fumou durante a gravidez? SIM ☐ NÃO ☐

17. Seu bebê tem familiares com asma?

SIM ☐ mãe ☐ pai ☐ Irmãos ☐ NÃO ☐

18. Seu bebê tem familiares com alergia no nariz ou rinite alérgica?

SIM ☐ mãe ☐ pai ☐ Irmãos ☐ NÃO ☐

19. Seu bebê tem familiares com alergia de pele (dermatite alérgica)?

SIM ☐ mãe ☐ pai ☐ Irmãos ☐ NÃO ☐

20. Seu bebê nasceu por cesariana (parto cesárea)? SIM ☐ NÃO ☐

21. Seu bebe foi à creche este ano? SIM ☐ NÃO ☐

22. Com que idade seu bebê entrou na creche? Meses

23. Com que frequência você dá ao seu bebê algum dos seguintes produtos (não feitos em casa): iogurte, pudim, salgadinhos (chips), chocolate, refrigerantes, suco de frutas de caixinha ou de garrafa , geléia artificial.

Nunca ☐ Uma vez por semana ☐ Uma vez ao mês ☐ Todos os dias da semana ☐

24. Que tipo de aquecedor ou calefação você utiliza na sua casa?

Não uso ☐ Estufa a gás ☐ estufa elétrica ☐ lenha ☐ carvão ☐ parafina ☐
outra ☐

25. Que tipo de combustível você usa para cozinhar na sua casa?

Gás encanado ☐ gás de bujão ☐ eletricidade ☐ carvão ☐ madeira ☐
outro ☐

26. Você tem ar condicionado em sua casa? SIM ☐ NÃO ☐

27. Você tinha algum animal de estimação (cachorro, gato, passarinho, coelho) em sua casa quando seu filho nasceu?

SIM ☐ Cachorro ☐ gato ☐ outros ☐ NÃO ☐

28. Você tem algum bicho de estimação na sua casa atualmente? (cachorro, gato, passarinho, coelho)?

SIM ☐ cachorro ☐ gato ☐ outros ☐ NÃO ☐

29. Você tem carpete na sua casa? SIM ☐ NÃO ☐

30. Você tem banheiro com pia, chuveiro e vaso sanitário dentro de casa?

SIM ☐ NÃO ☐

31. A cozinha da sua casa (ou o lugar onde a comida é preparada) é dentro da casa? SIM ☐ NÃO ☐

32. Você tem telefone (fixo ou celular)? SIM ☐ NÃO ☐

33. Marque qual o seu grau de escolaridade

Educação básica, primária ou nenhuma (8 anos ou menos). ☐

Educação média ou secundária incompleta (9 a 11 anos). ☐

Educação média ou secundária completa e nível superior (12 ou mais anos) ☐

34. Por quantos meses você deu somente leite do peito para o seu bebê (sem dar sucos, papinha ou outro tipo de leite)?

meses

35. Quantos resfriados (episódios de espirros, tosse e secreção nasal com ou sem febre) seu bebê teve no primeiro ano de vida (escreva o número no quadradinho)

episódios

36. Com que idade seu bebê se resfriou pela primeira vez? (escreva a idade em meses no quadradinho).

meses.

37. Seu bebê tem ou teve alguma alergia de pele durante o primeiro ano de vida? (manchas vermelhas na pele com coceira, alergia à fralda, alergia à picada de mosquito, comida, metais, etc...).

SIM ☐ NÃO ☐

38. Você considera que o lugar onde você vive é um lugar com poluição atmosférica (fumaça de fábricas, alto tráfego de veículos, etc)

SIM ☐ muito ☐ moderado ☐ pouco ☐ NÃO ☐

39. Existe mofo (bolor) ou manchas de umidade em sua casa?

SIM ☐

NÃO ☐

40. Seu bebê tem as vacinas em dia (as que correspondem ao primeiro ano)?

SIM ☐

NÃO ☐

41. Quantos irmãos ou irmãs o seu bebê tem

42. Quantas pessoas (adultos e crianças) vivem atualmente na sua casa?

43. Você (a mãe) tem atualmente um trabalho remunerado? SIM ☐ NÃO ☐

44. Qual é a raça do seu bebê? Branca ☐ Negra (mulato, pardo) ☐

Asiática (japonês, chinês.) ☐ outra ☐

45. Seu filho recebeu tratamento com Corticóides orais (Predsim, Prelone, Decadron, Dexametasona)?

SIM ☐ NÃO ☐ NÃO SEI ☐

Muito obrigado por sua valiosa colaboração. As informações que nos forneceu serão de muita utilidade para conhecer melhor as doenças respiratórias das crianças durante o primeiro ano de vida. Se você ficou com alguma dúvida a respeito deste questionário você pode esclarecê-las diretamente conosco.

Anexo 2 – Questionário Escrito EISL – fase 2

Questionário sobre sintomas respiratórios. EISL 2ª Etapa.

Caro (a) entrevistador (a): Por favor entreviste a mãe ou o responsável pelo paciente de maneira que **todas** as perguntas abaixo sejam respondidas. É muito importante checar o telefone de contato e dizer à mãe ou responsável que caso mude o número do telefone futuramente, por favor nos avise, pois este é um estudo de seguimento e voltaremos a contactá-la num futuro próximo. As perguntas se referem apenas ao que aconteceu nos últimos doze meses a contar da data de hoje. Não se deve deixar quadrados em branco.

Nome do Centro EISL e País		<div>Ex. Santiago, Chile</div>	
Nº exame 1ª Etapa EISL	<div></div>		
Nº exame 2ª Etapa EISL (atual)	<div></div>		
(favor escrever os números muito claramente)			
Pessoa que fornece os dados	Mãe <input type="checkbox"/>	Pai <input type="checkbox"/>	Outro <input type="checkbox"/>
Nome da criança.....			
IDADE ATUAL (Em meses)	<div></div>	SEXO	Fem <input type="checkbox"/> Masc <input type="checkbox"/>
Endereço (para onde escrever-lhe uma carta)			
.....			
Data de hoje	<div></div>	Telefones de contato **	<div></div>
Adicionar outro Nº telefônico se for necessário (avós)			
Data de nascimento	<div></div>	(dia/mês/ano exemplo 19/07/2004)	

**** Registrar corretamente o(s) número(s) de telefone deste paciente é fundamental para as próximas citações. Por favor, verifique se anotou o número correto.**

Por favor ponha um **X** no quadrado que corresponda à resposta correta. Não deixe quadrados em branco exceto as perguntas 3-12 se o entrevistado respondeu **NÃO** à pergunta 2. As perguntas que seguem se referem ao menino ou menina (filho ou filha) que participou da 1ª etapa do EISL.

1. Seu filho/ sua filha teve chiado no peito ou bronquite ou sibilâncias nos seus primeiros 12 meses de vida ?

SIM ☐ NÃO ☐

2. Sibilâncias/Chiado no peito/bronquite nos últimos 12 meses?

SIM ☐ NÃO ☐

Se a resposta à pergunta 2 foi NÃO por favor vá à pergunta de número 12

3. Quantos episódios de chiado no peito (bronquite ou sibilância) ele/ ela teve nos últimos 12 meses?

Nenhum Menos de 3 episódios De 3 a 6 episódios Mais de 6 episódios

4. Seu filho/ sua filha recebeu tratamento com medicamentos inalados para aliviar o chiado no peito (broncodilatadores) por nebulizadores ou inaladores (bombinhas) por exemplo: Salbutamol, Aerolin, Berotec, Brycanil ?

SIM ☐ NÃO ☐ NÃO SEI ☐

5. Seu filho/ sua filha recebeu tratamento com corticóides (cortisonas) inalados (bombinhas) Por exemplo:, Symbicort, Flixotide, Seretide, Clenil, Beclosol, Budesonida, Busonid, Pulmicort, Beclometasona, Fluticasona etc..)?

SIM ☐ NÃO ☐ NÃO SEI ☐

6. Seu filho/ sua filha recebeu tratamento com Antileucotrienos (Singulair)?

SIM ☐ NÃO ☐ NÃO SEI ☐

7. Seu filho/ sua filha recebeu tratamento com: Corticóides orais (Predsim, Prelone, Decadron)?

SIM ☐ NÃO ☐ NÃO SEI ☐

8. Nestes últimos 12 meses o chiado no peito (sibilância) do seu filho/ sua filha foi tão intenso a ponto de você vê-lo com muita dificuldade para respirar (com falta de ar)?

SIM ☐ NÃO ☐

9. Nestes últimos 12 meses o chiado no peito (sibilâncias) do seu filho/ sua filha foi tão forte a ponto de ser necessário levá-lo a um serviço de emergência (Hospital, Clínica ou Posto de Saúde)?

SIM ☐ NÃO ☐

10. Seu filho/ sua filha foi hospitalizado (internado em hospital) por bronquite nos últimos 12 meses?

SIM ☐ NÃO ☐

11. Seu filho/ sua filha foi hospitalizado por pneumonia nos últimos 12 meses?

SIM

☐

NÃO

☐

12. Algum médico lhe disse nos últimos 12 meses que seu filho/ sua filha tem asma?

SIM

☐

NÃO

☐

13. Algum médico lhe disse nos últimos 12 meses que seu filho/ sua filha tem rinite alérgica?

SIM

☐

NÃO

☐

14. Algum médico lhe disse nos últimos 12 meses que seu filho/ sua filha tem dermatite atópica (eczema)?

SIM

☐

NÃO

☐

15. Alguma pessoa fuma dentro da sua casa?

SIM

☐

NÃO

☐

16. A mãe fuma?

SIM

☐

NÃO

☐

17. Seu filho/ sua filha foi à creche nos últimos 12 meses?

SIM

☐

NÃO

☐

18. Quantos resfriados seu filho/sua filha teve nos últimos 12 meses (espirros, coriza, dor de garganta, tosse)

Menos de 3

entre 4 e 6

entre 7 e 10

mais de 10

19. Com que frequência você dá ao seu filho/ sua filha algum dos seguintes produtos (não feitos em casa): iogurte, pudim, salgadinhos (chips), chocolate, refrigerantes, suco de frutas de caixinha ou de garrafa, geléia artificial

Nunca

☐

Uma vez por semana

☐

Uma vez por mês

☐

Todos os dias

☐

20. Quantos irmãos ou irmãs (que vivem na mesma casa) tem atualmente seu filho/ sua filha?

Mais velhos que ele/ ela

☐

Mais novos que ele/ ela

☐

Não tem irmãos

☐

21. Você tem cão, gato ou outro bicho de estimação atualmente em casa (na casa em que vive a criança)?

SIM (cão ou gato ou ambos)

☐

outros

☐

NÃO

☐

22. Seu filho/ sua filha teve alguma alergia de pele nos últimos 12 meses? (dermatite atópica, eczema, manchas vermelhas na pele com coceira)

SIM

☐

NÃO

☐

23. Quantas pessoas (adultos e crianças) vivem atualmente na sua casa (na casa em que vive a criança)?

24. Qual a renda mensal entre todos os que vivem na casa (rendimento total)?

Mais de R\$ 5000

☐

Entre R\$ 3500 e 5000

☐

Entre R\$ 1800 e 3500

☐

Entre R\$ 800 e 1800

☐

Menos de R\$ 800

☐

25. O seu filho recebeu antibiótico, no primeiro ano de vida, quando estava com chiado no peito?

SIM ☐ ... NÃO..... ☐ NÃO SEI.... ☐

26. Quantas vezes deram antibióticos ao seu filho no primeiro ano de vida por problemas no peito?

Entre 1 e 3 vezes. ☐ Entre 4 e 6 vezes ☐ .. 7 ou mais vezes ☐ Nenhuma ☐

27. O seu filho recebeu antibióticos por alguma das seguintes causas durante o primeiro ano de vida?

(marque com X)				
Bronquite ou bronquite obstrutiva	SIM		NÃO	
Resfriados ou Gripe ou Influenza	SIM		NÃO	
Pneumonia (ou broncopneumonia)	SIM		NÃO	
Faringite ou amigdalite	SIM		NÃO	
Otite	SIM		NÃO	
Diarreia	SIM		NÃO	
Infecção urinária	SIM		NÃO	
Infecção de pele	SIM		NÃO	
Outra causa	SIM		NÃO	

28. Quantas vezes ele recebeu paracetamol (Tylenol) no primeiro ano de vida?

Entre 1 e 3 vezes. ☐ Entre 4 e 6 vezes ☐ 7 ou mais vezes. ☐ Nenhuma vez ☐

29. O seu filho recebeu o paracetamol no primeiro ano de vida por alguma das seguintes enfermidades?

(marque com X)				
Bronquite (ou bronquite obstrutiva, ou bronquiolitie)	SIM		NÃO	
Resfriados ou Gripe ou Influenza	SIM		NÃO	
Pneumonia (ou broncopneumonia)	SIM		NÃO	
Faringite ou amigdalite	SIM		NÃO	
Otite	SIM		NÃO	

Muito obrigado por sua valiosa colaboração. As informações que nos forneceu serão de muita utilidade para conhecer melhor as doenças respiratórias das crianças durante o primeiro ano de vida.

Anexo 3 – Locais de aplicação do QE EISL – fase 1**Centro de Saúde Dr Geraldo da Silva Ferreira**

Av Eng. Armando Arruda Pereira, 2944 – Jabaquara

Centro de Saúde Sacomã

Estrada das Lágrimas, 1403 – Sacomã (Heliópolis)

Centro de Saúde Jardim Aeroporto – Dr Massaki Udihara

R Viaza, 100 - Campo Belo

UBS Cupecê – Dr Waldomiro Pregnotatto

Av Santa Catarina, 1523 – V Santa Catarina

CSI Vila Mariana

Av Domingos de Moraes – Vila Mariana

UBS Jardim Icarai

R São Roque do Paraguaçu, S/N – Cidade Dutra

UBS Parque Fernanda

R. Ernesto Soares Filho, 301 – Pq. Fernanda – Campo Limpo

UBS Parque Regina

R. Melo Coutinho, 260 – Pq Regina – Campo Limpo

UBS Indianópolis - Dr. Sigmund Freud

Al. dos Guaramomis, 585 – Moema

Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TÍTULO DO ESTUDO: Estudo internacional de sibilância em lactentes - EISL: Prevalência, gravidade e fatores de risco para sibilância em lactentes menores de um ano da região centro-sul de São Paulo

Cara(o) Mamãe, Papai ou Responsável:

Estamos convidando-a(o) e o seu bebê a participarem deste estudo sobre sibilâncias (chiado no peito, bronquite) e sintomas respiratórios durante o primeiro ano de vida do seu bebê em que participarão centros de várias partes da América Latina, Espanha e Portugal.

Os problemas respiratórios nos primeiros anos de vida são muito frequentes e representam uma das principais causas de consulta médica e de hospitalizações nos lactentes (crianças menores de 2 anos de idade) em várias partes do mundo. Uma das causas mais frequentes é a obstrução brônquica recorrente em que há redução do calibre dos brônquios e dificulta a respiração. Esta doença é característica porque produz tosse e chiado no peito que reaparece com resfriados. Sua participação consiste no preenchimento de um questionário simples com perguntas relacionadas ao seu bebê. O objetivo deste estudo é obter informação científica valiosa, ainda não disponível, relacionada a doenças respiratórias no primeiro ano de vida. As informações aqui fornecidas serão avaliadas de modo confidencial. Este é um estudo epidemiológico onde não serão realizados outros exames ou procedimentos (coleta de sangue, radiografias etc.). Você deverá apenas responder o questionário que lhe será fornecido pelo entrevistador (médico, enfermeira). Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, também não há compensação financeira relacionada à sua participação. A pesquisadora se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca, que pode ser encontrada no endereço: Rua dos Otonis, 725 Vila Clementino Telefone: 5576-4426. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@epm.br ou Comitê de Ética em Pesquisas da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo – Rua General Jardim, 36 – 2º andar-telefone:3218-4043 email: smscep@prefeitura.sp.gov.br

Sua participação neste estudo é absolutamente voluntária.

Caso aceite o convite para participar deste estudo por favor complete os dados seguintes:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o "Estudo Internacional de Sibilâncias Recorrentes no Primeiro Ano de Vida: Prevalência e Validação de Questionário em lactentes de São Paulo." Eu discuti com a Dra. Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Assinatura do paciente/representante legal Data:

semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Assinatura da testemunha Data

(Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos,


Somente para o responsável do projeto

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data

Anexo 5 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp

 <p>UNIFESP PAULISTA</p>	<p>Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina</p>	<p>Comitê de Ética em Pesquisa Hospital São Paulo</p>
--	--	---

São Paulo, 24 de março de 2005.
CEP 0237/05

Ilmo(a). Sr(a).
 Pesquisador(a) ANA CAROLINE CAVALCANTI DELA BIANCA
 Co-Investigadores: Gustavo Falbo Wandalsen; Lucila Camargo Lopes de Oliveira; Karen Vanessa Mayumi Miyagi, Dirceu Solé
 Disciplina/Departamento: Alergia, Imuno, Reumatologia/Pediatria da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
 Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **"Estudo internacional de sibilância recorrente no primeiro ano de vida: prevalência e validação de questionário em lactentes de São Paulo"**.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Estudo clínico observacional, epidemiológico, multicêntrico com aplicação de questionário.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: sem risco, desconforto mínimo, nenhum procedimento invasivo.

OBJETIVOS: Determinar e comparar a prevalência, gravidade e fatores de risco das sibilâncias recorrentes em lactentes durante seu primeiro ano de vida, bem como validar a porção inicial do questionário referente à investigação da sibilância.

RESUMO: A população estudada serão lactentes em seu primeiro ano de vida do Município de São Paulo. Os lactentes serão avaliados, de modo aleatório, em Unidades de Saúde, Centros de Vacinação e creches, locais estes frequentados pelos mesmos em busca de controle de saúde entre os 12 e 15 meses de vida, para imunizações, puericultura. O tamanho da amostra será determinado em 3000 lactentes, baseado em considerações prévias do poder do Estudo ISAAC. Será utilizado um questionário padronizado, chamado de questionário central, desenvolvidos com a ajuda de colaboradores de diferentes centros e países. A validação do questionário será realizada tendo-se o exame físico como o padrão ouro de diagnóstico e antecedendo ao estudo sobre sibilâncias.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Padronizar uma metodologia sobre a verdadeira taxa de prevalência das sibilâncias recorrentes no primeiro ano de vida.

MATERIAL E MÉTODO: descritos e apresentados os instrumentos que serão utilizados.

TCLE: adequado de acordo com os itens da Res 196/96.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: sem financiamento específico R\$ 512,30.

CRONOGRAMA: 30 meses.

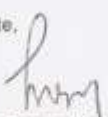
OBJETIVO ACADÊMICO: mestrado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 19/03/06 e 14/03/07.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.


Atenciosamente,



Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
 Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo


Rua Botucatu, 572 - 1º andar - conj. 14 - CEP 04023-062 - São Paulo / Brasil
 Tel.: (011) 5571-1062 - 5539.7162

Anexo 6 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo



**CIDADE DE
SÃO PAULO**
SECRETARIA DA SAÚDE

**Prefeitura do Município de São Paulo
Secretaria Municipal da Saúde
Coordenação de Desenvolvimento da
Gestão Descentralizada – COGest
Comitê de Ética em Pesquisa**



**COMITÊ DE
ÉTICA
EM PESQUISA
SMS**

São Paulo, 10 de outubro de 2005.

PARECER N° 121/2005 – CEPSMS

Prezado (a) Senhor (a),

Pelo presente, informo que o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo analisou, e **APROVOU**, de acordo com a Resolução CNS 196/96, o protocolo de pesquisa **"Estudo Internacional de Sibilância Recorrente no Primeiro Ano de Vida: Prevalência e Validação de Questionário em Lactentes de São Paulo"**- CAAE 0053/05, de autoria do(a) pesquisador(a) **ANA CAROLINE CAVALCANTI DELA BIANCA**

Como procedimento adotado por este Comitê de Ética em Pesquisa, solicitamos a inclusão, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do seguinte: qualquer questão, dúvida, esclarecimento ou reclamação sobre os aspectos éticos dessa pesquisa, favor entrar em contato com: Comitê de Ética em Pesquisas da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo – Rua General Jardim, 36 – 2º andar – Telefone: 3218-4043 – e-mail: smscep@prefeitura.sp.gov.br.

Lembramos que este parecer não basta para que seu estudo possa se realizar dentro da unidade, é necessária também a permissão administrativa da autoridade sanitária.

Salientamos os seguintes aspectos a serem considerados pelo pesquisador:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma ou sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - item IV.1f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento livre e esclarecido, na íntegra, por ele assinado (item IV.2.d)
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. O relatório final deve ser apresentado ao CEP, logo que o estudo estiver concluído.

Atenciosamente,



IARA COELHO ZITO GUERRIERO
Coordenadora do
Comitê de Ética em Pesquisa da
Secretaria Municipal da Saúde – CEPSMS

Ilmo(a). Sr(a).

ANA CAROLINE CAVALCANTI DELA BIANCA

NESTA

Rua General Jardim, 36 – 2º andar – Vila Buarque – São Paulo, SP – CEP: 01223-010 Telefone: (11) 3218-4043
e-mail: smscep@prefeitura.sp.gov.br homepage: <http://portal.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/saude/organizacao/cepsms/>

Anexo 7 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP à emenda do projeto “Estudo internacional de sibilância recorrente no primeiro ano de vida: prevalência e validação de questionário em lactentes de São Paulo”

	<p>Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina</p>	<p>Comitê de Ética em Pesquisa Hospital São Paulo</p>
<p>São Paulo, 12 de março de 2009. CEP 0237/05 CONEP</p>		
<p>Ilmo(a). Sr(a). Pesquisador(a) ANA CAROLINE CAVALCANTI DELA BIANCA Disciplina/Departamento: Alergia, Imuno, Reumatologia/Pediatria da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo</p>		
<p>Ref. Projeto de pesquisa intitulado: “Estudo internacional de sibilância recorrente no primeiro ano de vida: prevalência e validação de questionário em lactentes de São Paulo”.</p>		
<p>Prezado(a) Pesquisador(a),</p>		
<p>O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU Emenda ao projeto (versão de 19/fev/2009) - questionário sobre sintomas respiratórios EISL 2ª etapa do projeto de pesquisa acima referenciado.</p>		
<p>Atenciosamente,</p> <div style="text-align: center;"></div> <p>Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo</p>		
<p><small>OBS: Informamos que, de acordo com a carta Circular nº 003-CONEP/CNS de 14 de fevereiro de 2001 não há necessidade do parecer da CONEP para emendas aos protocolos, salvo quando o CEP solicitar. Nos projetos de Grupo I e II, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las à ANVISA junto com o parecer aprobatório do CEP/UNIFESP.</small></p> <p><small>*Resaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa.*</small></p>		
<hr/> <p>Rua Botucatu, 572 - 1º andar – conj. 14 - CEP 04023-062 - São Paulo / Brasil Tel.: (011) 5571-1062 - 5539.7162</p>		

1

Bibliografia consultada

Rother, E. & Braga, M. – Como elaborar sua tese: Estrutura e referências. São Paulo, 2001. 86p.